

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

529

THESE PRESENTEE
POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(MENTION MEDECINE)

par

Hossein ESLAMI
né le 6 janvier 1936

Présentée et soutenue publiquement le 1970

ESSAI D'EVALUATION
DES ACTIVITES ANTI-DEPRESSIVES
D'UN NOUVEAU DERIVE PSYCHOTROPE : LA DOXEPINE

Président :

M. P. PICHOT

Professeur

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

ANNEE 1970

N°

T H E S E P R E S E N T E E
POUR LE
D O C T O R A T D E L ' U N I V E R S I T E D E P A R I S
(M E N T I O N M E D E C I N E)

par

Hossein ESLAMI

né le 6 janvier 1936

Présentée et soutenue publiquement le 1970

ESSAI D'EVALUATION
DES ACTIVITES ANTI - DEPRESSIVES
D'UN NOUVEAU DERIVE PSYCHOTROPE : LA DOXEPINE

Président :

M. P. PICHOT

Professeur



A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre PICHOT
Chevalier de la Santé Publique
Professeur des Maladies Mentales
et de l'Encéphale

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre DENIKER
Professeur Agrégé en Neuro-Psychiatrie

Nous lui exprimons notre vive reconnaissance pour les conseils
qu'il nous a donnés.

A Monsieur le Docteur Michel PERIER
Ancien Chef de Clinique de la Faculté,
Médecin-Chef du Service de Neuro-Psychiatrie
du Centre Hospitalier de MELUN

qui a bien voulu diriger notre travail et nous permettre de le
réaliser dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

A MON PERE

A MA MERE

en témoignage de mon affectueuse
reconnaissance.

A MA FEMME

avec toute ma tendresse

A MON FILS

A TOUS MES AMIS

A tous mes Camarades de l'Internat
du Centre Hospitalier de Melun

en témoignage de mon amitié.

Au Personnel du Service de Neuro-Psychiatrie
du Centre Hospitalier de Melun

qu'il me soit permis ici de vous
assurer de ma très vive reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

A la suite d'une série d'études cliniques préliminaires non comparatives de l'activité psychotrope de la Doxépine, il nous a paru intéressant d'évaluer l'activité antidépressive de ce nouveau produit en "double aveugle". Nous savions donc qu'il s'agissait d'un produit qui possédait une activité psychotrope réelle : antidépressive (selon les critères cliniques exigés), sédative et anxiolytique.

Ces essais ont été effectués dans le Service de Neuro-psychiatrie du Centre Hospitalier de Melun. Les patients y sont souvent admis en urgence, soit venant de la ville, soit d'un autre service ou d'un autre hôpital. Dans la grande majorité des cas, ils n'ont pas été spécifiquement traités pour les troubles motivant l'hospitalisation, sinon par les sédatifs usuels. Le recrutement est celui d'une population homogène citadine et rurale d'adultes des deux sexes, et comporte un pourcentage important de dépressions dont la symptomatologie et l'étiologie sont très variées. La durée d'hospitalisation est souvent courte (30 jours de moyenne pour l'année 1968), étant donné les problèmes chroniques d'encombrement. Cette brièveté d'observation et de traitement est jugulée, au maximum possible, par le développement des surveillances en post-cures ambulatoires.

Pour des raisons d'urgence, de brièveté d'hospitalisation et d'organisation du service, il nous était impossible de faire une étude comparative "en double aveugle" de la Doxépine par rapport à un produit inerte. Nos résultats pratiques, c'est ce qui nous importe avant tout, auraient été, sinon par définition, du moins en fait, nettement inférieurs en efficacité. Bien que la forme et la conduite des études engagées sur ces bases soient critiquables, la certitude d'obtenir des résultats cliniques avec l'Imipramine, produit de référence, ou la Doxépine, nous a poussés à utiliser pour cette méthode d'appréciation ces deux produits.

Au cours de ce travail nous nous proposons d'étudier :

1ère partie : GENERALITES

I - ETATS DEPRESSIFS

. Classification et étude clinique

II - LES ANTIDEPRESSEURS

. Difficultés d'appréciation et critères des antidépresseurs
 . Classification des médicaments antidépresseurs.

.../...

III - LA DOXEPINE

- . Sa place dans son groupe chimique et sa formule.
- . Eléments toxicologiques.
- . Eléments pharmacologiques.
- . Eléments cliniques : conclusions sur les essais rapportés.

2ème partie : ESSAIS CLINIQUES

- I - METHODES
- II - MATERIEL
- III - MODALITES DES CURES
- IV - REPARTITION DES CAS
- V - OBSERVATIONS
- VI - RESULTATS

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

Première Partie

--

GENERALITES

--

I - ETATS DEPRESSIFS

DEFINITION :

La dépression constitue un complexe symptomatique susceptible de certaines variations de contour, avec cependant, un noyau permanent : L'HUMEUR DYSPHORIQUE.

Le syndrome dépressif est constitué par l'association, à des degrés divers, de trois symptômes fondamentaux :

. Dysphorie ou humeur dépressive

L'humeur triste est le fond principal sans lequel il n'est pas possible de parler de dépression. Cette modification pénible de l'humeur s'exprime de façon variable suivant les individus. L'auto-dépréciation en est la forme la plus commune. Cette tristesse pathologique est également désignée par le terme de DOULEUR MORALE.

. Diminution particulière des processus intellectuels et des pulsions instinctuelles souvent appelée INHIBITION PSYCHIQUE

Cette inhibition, non déficitaire, limitant l'intérêt du malade à ses propres problèmes, ralentissant l'idéation, diminuant la mémoire, l'attention et la volonté, est ressentie douloureusement par le malade.

. Modification de l'activité motrice

Souvent dans le sens d'un ralentissement, et ce symptôme est regroupé avec le précédent sous le nom d'INHIBITION PSYCHOMOTRICE.

Parfois, au contraire, il s'agit d'une agitation.

A cette triade fondamentale peuvent s'ajouter d'autres symptômes, mais ils ne sont ni constants ni indispensables au diagnostic.

- . Anorexie, amaigrissement, constipation.
- . Sensations physiques pénibles, préoccupations hypochondriaques.

.../...

- . Idées délirantes.
- . l'ANXIÉTÉ est généralement présente dans les syndromes dépressifs. Il semble que c'est surtout dans les syndromes dépressifs avec forte composante anxieuse que l'on observe le remplacement du ralentissement, soit par une agitation désordonnée, soit une sidération renforçant le ralentissement déjà existant. Quoi qu'il en soit, l'intensité de l'anxiété est indépendante de l'intensité du syndrome dépressif. Cette indépendance est soulignée par les résultats de la chimiothérapie moderne, dans la mesure où les drogues à action antidépressive pure tendent à augmenter l'angoisse, tandis que les neuroleptiques et les tranquilisants calment l'anxiété, laissant, en principe, intact le syndrome dépressif.

Ainsi définis, les états dépressifs se présentent comme un syndrome relevant d'étiologies diverses.

Le problème de la classification des états dépressifs reste encore en discussion. Dans un but de systématisation pratique, facilitant l'analyse de l'action thérapeutique, J. DELAY et P. DENIKER ont proposé une double classification :

- d'une part, suivant la symptomatologie :

- . syndromes dépressifs simples, syndromes mélancoliques francs, syndromes mélancoliques sévères, syndromes hypochondriaques, syndromes dépressifs complexes.

- d'autre part, suivant le terrain :

- . dépressions réactionnelles et d'épuisement, dépressions au cours des névroses ou au cours des déséquilibres, psychoses maniaco-dépressives, dépressions d'involution, dont une forme avec signes d'organicité nerveuse.

Cette double classification est d'un très grand intérêt pratique, car elle permet un diagnostic pluridimensionnel.

Mais pour des raisons de clarté dans notre aperçu des grandes formes étiologiques, nous exposerons d'abord la dépression dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives. Nous envisagerons ensuite la dépression survenant au cours d'autres psychoses chroniques, puis les dépressions réactionnelles et névrotiques et les dépressions organiques. Nous aborderons enfin les

.../...

problèmes soulevés par la dépression d'involution.

DEPRESSIONS ENDOGENES (MELANCOLIES)

Depuis les travaux de KRAEPELIN, la mélancolie s'intègre dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive dont elle représente l'un des aspects, l'autre étant réalisé par la manie aiguë. Accès maniaque et accès mélancolique ne sont, dans cette optique, que l'expression différente d'un même trouble fondamental de l'humeur.

LES PARTICULARITES ETIOLOGIQUES

La prépondérance des facteurs héréditaires est affirmée dans la psychose maniaco-dépressive, quelle qu'en soit la manifestation (méthode des risques de morbidité et méthode des jumeaux).

La constitution pycnique-cyclothymique de KRETSCHMER, dont la fréquence est discutée, mais paraît également largement héréditaire.

Le rôle des facteurs exogènes psychologiques agissant dans l'enfance, est soutenu par des psychanalystes américains.

Le rôle des facteurs exogènes déclenchants, contrairement à la conception classique, est admis dans 10 à 24 % des cas selon les auteurs.

LES PARTICULARITES SYMPTOMATIQUES

La mélancolie, dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive, réalise un tableau clinique particulier très caractéristique par l'intensité et la présence de tous les symptômes dépressifs.

La présentation suggère d'emblée le diagnostic : tassé sur lui-même, immobile et prostré, trop accablé pour parler ou pleurer, le mélancolique a le visage figé dans une expression de souffrance (oméga mélancolique).

La douleur morale

La qualité de l'humeur est très particulière. Le sujet éprouve une souffrance morale intense, un sentiment de tristesse profonde résistant aux sollicitations extérieures. Il est acca-

.../...

blé, submergé par la douleur contre laquelle il ne lutte même plus, mais qu'il subit passivement, comme une fatalité. Cette détresse insurmontable, maxima au début de la journée, peut subir une atténuation en fin d'après-midi. Elle s'exprime aussi bien dans le passé, remémoré douloureusement, que dans l'avenir qui paraît bouché, ne laissant d'autre issue que la mort.

L'inhibition psychomotrice est intense.

Las, n'ayant même plus la force de se mouvoir, le malade renonce aux activités les plus élémentaires et sombre progressivement dans l'incurie. Sur le plan psychique, il accuse un vide cérébral qu'il estime définitif. L'idéation est lente, l'évocation pénible est douloureuse, l'attention étant concentrée uniquement sur des thèmes mélancoliques.

Les conduites suicidaires :

Tous les mélancoliques pensent à la mort ; certains la souhaitent passivement comme une libération, d'autres la recherchent activement. Mais ils n'en parlent pas toujours.

Quant à la forme du suicide, tout peut s'observer, signalons :

- . Raptus suicidaire chez le malade inhibé, suicide élaboré et souvent dissimulé, suicide spectaculaire du mélancolique anxieux, suicide collectif.
- . Les équivalents suicidaires : refus alimentaire, automutilations.

Les troubles psychiques ne manquent jamais.

- . Insomnie, surtout du petit matin.
- . Troubles digestifs : anorexie, état saburral des voies digestives, constipation.
- . Amaigrissement.
- . Troubles sexuels.

LES PARTICULARITES D'EVOLUTION

- Evolution par phases, de durée variable, séparées par des intervalles libres, n'aboutissant jamais à un état terminal déficitaire.

.../...

- Répartition et durée des accès :

- . La première phase dépressive reste fréquemment ignorée, car elle se développe de façon sournoise et souvent masquée par quelques troubles somatiques. Elle apparaît surtout au moment de la puberté et chez la femme, jusqu'à l'âge de 25 ans, ainsi qu'au moment de la ménopause.
- . La psychose maniaco-dépressive se manifeste plus fréquemment par des phases mélancoliques : 62 % des malades passent uniquement par des phases dépressives, 34 % présentent des crises maniaques-sporadiques, à côté des phases mélancoliques.
- . Les phases dépressives ont tendance à se prolonger à chaque nouvelle crise de façon irrégulière, en perdant de leur acuité à partir de 50 ans.

- Les intervalles libres, de durée variable selon les malades, vont presque toujours en diminuant jusqu'à 50 ans, âge à partir duquel ils restent plus ou moins constants.

FORMES CLINIQUES

La mélancolie, à côté de la forme typique, peut revêtir essentiellement trois aspects différents :

- . LA MELANCOLIE STUPEURUSE, dans laquelle prédomine l'inhibition.
- . LA MELANCOLIE ANXIEUSE, dominée par l'angoisse et l'agitation.
- . LA MELANCOLIE DELIRANTE

- Les idées délirantes mélancoliques sont de tonalité affective pénible, monotone, pauvre, centrifuge.

- Les thèmes délirants sont variables : idées de culpabilité et d'indignité, idées de ruine et de deuil, idées hypochondriaques allant jusqu'aux idées de négation, d'énormité, d'immortalité.

FORMES TROMPEUSES :

- Forme obsessionnelle.
- Forme se manifestant par des troubles caractériels.
- Forme mono ou pauci -symptomatique.

.../...

DEPRESSIONS SURVENANT AU COURS D'AUTRES PSYCHOSES

LA SCHIZOPHRENIE est en particulier susceptible de se présenter sous un aspect dépressif.

- Certaines formes de début de la schizophrénie chez les sujets jeunes réalisent des DEPRESSIONS ATYPIQUES qui peuvent prendre divers aspects.

. Aspect psychasthénique, sentiment d'incapacité, d'incomplétude avec phases d'anxiété comportant souvent un sentiment de dépersonnalisation plus ou moins important.

. Aspect hypochondriaques allant des préoccupations somatiques jusqu'à des hypochondries majeures.

Il n'existe pas de véritable douleur morale, mais les thèmes dépressifs masquent une symptomatologie dissociative frustrée. Il est évident que de tels tableaux puissent poser des problèmes de diagnostic étiologique difficiles. Il faut retenir en faveur de la schizophrénie la dépersonnalisation, l'hypochondrie, le délire de référence. Les tests projectifs peuvent être d'un grand intérêt.

- Dans d'autres cas, ce début aigu comporte un mélange de triades dépressives et de symptômes schizophréniques francs.

- De tels états peuvent également survenir au cours de l'évolution lors de certaines rechutes ou poussées aiguës de schizophrénie.

AU COURS DE DELIRES CHRONIQUES

Des états dépressifs peuvent survenir au début ou au cours des psychoses chroniques. Ils sont souvent d'allure mélancolique : les dilemmes des "mélancoliques persécutés ou des persécutés mélancoliques".

Signalons également les états dépressifs survenant lors de l'amélioration, par l'un des neuroleptiques, de certaines psychoses délirantes chroniques.

DEPRESSIONS REACTIONNELLES - DEPRESSIONS D'EPUISEMENT

DEPRESSION REACTIONNELLE

Définition :

Les dépressions réactionnelles sont des syndromes dépressifs découlant d'un événement psychologique traumatisant à condition :

- que la réaction dépressive paraisse en liaison étroite avec le traumatisme psychologique, et compréhensible.
- que les thèmes douloureux restent en rapport avec l'événement traumatisant.
- que la symptomatologie puisse varier en fonction des conditions extérieures et des modifications de la situation.

Les limites de la dépression réactionnelle ne sont pas faciles à cerner :

- d'une part, le problème de la transition entre des réactions de tristesse légitime et les réactions dépressives pathologiques.

- d'autre part, le problème de la situation nosologique à l'intérieur des états dépressifs et, en particulier, par rapport aux dépressions névrotiques. Il existe pourtant des arguments étiologiques, cliniques, psychométriques et thérapeutiques qui l'individualisent.

I - Facteurs étiologiques :

Certains sujets ont une disposition particulière à réagir par la dépression.

- Constitution et caractère fondamental :

- Nette prédominance de l'habitus leptosome.
- Comme caractère fondamental KEILMOLZ trouve la répartition suivante :

74 % sont des sujets émotifs, manquant de confiance en eux, prenant tout en tragédie, consciencieux et fermés.

12 % sont des sujets portés à la contradiction, obstinés, susceptibles, irritables.

10 % sont des schizoïdes d'une émotivité désordonnée.

4 % sont sociables, aimables, joviaux, expansifs et plains d'humour.

.../...

- Répartition selon l'âge, le sexe et la durée moyenne de la dépression :

- . Maximum de fréquence : entre 16 et 30 ans. Il existe en outre une tendance aux réactions dépressives, chez la femme entre 37 et 45 ans (préménopause), et chez l'homme entre 50 et 60 ans.
- . Plus fréquente chez la femme. Les formes masculines sont plus durables et plus opiniâtres.
- . La durée moyenne est de 2 à 3 semaines jusqu'à l'âge de 45 ans, puis augmente avec l'âge.

- Les traumatismes déclenchants :

Chez la femme, ce sont les déceptions sentimentales, les difficultés conjugales, les maladies, la perte d'un être cher, la solitude et le dépaysement.

Chez l'homme, les difficultés professionnelles et financières, la perte d'une situation et les problèmes sentimentaux.

L'état dépressif a presque toujours des CAUSES MULTIPLES. D'ailleurs, le vécu de l'évènement et sa signification pour un individu est en relation avec son histoire, sa personnalité et ses investissements affectifs.

II - Symptomatologie

L'allure clinique dépend largement (contrairement à la mélancolie) de la personnalité, de l'âge, du milieu et de la situation du sujet.

- Début :

Peut être progressif ou brusque, avec symptomatologie d'une névrose traumatique.

- Période d'état :

- . Asthénie : existe dès le matin, physique, intellectuelle et sexuelle, sans inhibition psycho-motrice profonde.

Introspection hypochondriaque.

- . La tristesse : le sujet se sent abandonné, isolé, découragé, perdu.

Il se pose en victime et s'insurge.

.../...

Les sentiments de culpabilité, les auto-accusations sont absents ou au deuxième plan.

- . L'anxiété est toujours intense avec un maximum vespéral. Le malade a du mal à trouver le sommeil. L'angoisse reste diffuse ou se localise, appréhension de l'avenir. Mais le malade garde encore quelque espoir.
- . Les conduites suicidaires sont fréquentes, la volonté délibérée de mourir est moins déterminante que dans la mélancolie, et réalisent en fait un appel à l'aide ou essai de manipulation de l'entourage.
- . La réactivité aux conditions et aux sollicitations extérieures est très grande : on recherche le réconfort. La recherche en autrui soit de la partie complémentaire de soi-même, soit d'un objet identique à soi-même, permet la confirmation narcissique dont ils ont besoin.
- . Les symptômes somatiques sont souvent absents.

- Evolution :

Ces dépressions ne sont pas toujours sans laisser des traces : repliement sur soi-même, troubles caractériels, éthylisme de défense.

Les rechutes ne sont pas rares. Dans 10 à 20 % des cas elles sont traînantes.

III - Examens para-cliniques :

L'exploration pharmaco-dynamique, l'échelle d'évaluation de WITTENBORN et le test de RORCHACH montrent l'indépendance des dépressions réactionnelles et les dépressions endogènes.

Une forme particulière : LA DEPRESSION D'EPUISEMENT

Se situe aux frontières des dépressions réactionnelles et des dépressions névrotiques. Survient chez des sujets soumis à une tension émotionnelle prolongée ou à des traumatismes affectifs répétés.

KEILHOLZ a étudié ces états sous le nom de "forme asthénique de la maladie des Managers". Leur symptomatologie est sensiblement différente de celle de la dépression réactionnelle.

- Caractère fondamental et causes traumatissantes :

- . Chez la femme, ce sont des personnes émotives, sensibles, prenant tout au tragique, plutôt infantiles, indécises, peu expansives et asthéniques, introverties.

Les causes traumatissantes sont : mésentente conjugale, dépaysement, querelle de bureau ou d'atelier.

- . Chez l'homme, ce sont des sujets extrêmement consciencieux, ambitieux, scrupuleux, perfectionnistes, peu expansifs, submergés par leur activité professionnelle.

- Symptomatologie :

La phase dépressive est très tardive et succéderait à une phase hyperesthésique-asthénique, puis à une phase psychosomatique. La phase dépressive apparaît, sur ce terrain préparé, à la suite d'un événement sans gravité. Il s'agit d'un état dysphorique, tristesse, apathie, aboulie, indécision, ruminations pénibles, sentiments de dévalorisation, préoccupations hypochondriaques, émotivité incontrôlée, hypersensibilité aux bruits, insomnie.

Le traitement en est difficile, outre le repos, chimiothérapie et psychothérapie, il faut envisager un réaménagement de la vie professionnelle qui n'est pas toujours facile chez un tel sujet

DEPRESSION NEVROTIQUE

On désigne, sous le terme de dépression névrotique, les manifestations d'allure franchement dépressive provoquées par la résurgence de conflits intra-psychiques plus ou moins refoulés et encapsulés.

Son autonomie est contestée et la plupart des auteurs englobent dans la même catégorie, dépression réactionnelle et dépression névrotique. Pour beaucoup de psychanalystes, c'est la personnalité de base qui est névrotique, mais l'état dépressif est toujours réactionnel à une cause actuelle.

D'autres auteurs envisagent la personnalité de base des dépressifs réactionnels dans une perspective plus constitutionnaliste et réservent la dénomination de dépression névrotique aux

états dépressifs apparaissant chez des personnalités névrotiques patentes.

Les frustrations susceptibles de décompenser la névrose sont principalement : les déceptions, les pertes d'estime et d'amour. L'agressivité déclenchée dans ces circonstances a tendance à se retourner contre eux-mêmes.

La symptomatologie de ces états dépressifs s'emprunte à la névrose sous jacente :

- Chez l'hystérique : où la dépression est très fréquente, elle est avant tout asthénique et anxieuse.
 - . La fatigue physique confine le malade au lit. Les plaintes somatiques diverses sont habituelles. L'asthénie psychique est intense.
 - . L'anxiété est intense : angoisse flottante ou localisée, peur de la mort, peur des maladies, peur de perdre la raison.
 - . Il n'y a pas de sentiment de culpabilité.
 - . Le sommeil est troublé : soit accru, soit impossible à trouver par intensification des mécanismes phobiques ; le désir de mourir pouvant alors représenter le désir de "dormir enfin".
 - . L'histrionisme ne manque pas. La dépression exhibée prend un aspect inauthentique. Les décharges émotionnelles, les tentatives de suicide "appels à l'aide", permettent au sujet de manipuler l'entourage et de se valoriser.
- Dans la névrose obsessionnelle : SKOOG note 80 % des obsessionnels présentant des aspects dépressifs. D'ailleurs, les rapports entre syndrome dépressif et syndrome obsessionnel sont complexes.

On peut distinguer deux aspects cliniques :

- . Chez le psychasthénique introverti, la dépression a l'allure de la dépression réactionnelle avec cependant davantage de sentiment de culpabilité et d'auto-dépréciation et une évolution traînante.
- . Chez l'obsessionnel syntone, surtout s'il est de constitution pycnique, les dépressions sont fréquentes, intenses et d'allure mélancolique avec lutte anxieuse importante et obsessions-impulsions fréquentes.

.../...

- On peut constater de tels états dépressifs dans d'autres organisations névrotiques décompensées : phobiques-anxieuses.
- Les décompensations dépressives sont plus rares dans les névroses de caractère à l'exception de la névrose de caractère narcissique.
- Signalons, bien que leur place soit discutable dans ce chapitre, les personnalités psychopathiques dépressives. A côté des formes caractérisées par une dysphorie permanente, il faut faire la place à celles qui présentent des décompensations dépressives périodiques.

LES SYNDROMES DEPRESSIFS SURVENANT SUR UN TERRAIN ORGANIQUE

La symptomatologie des dépressions rencontrées sur des terrains organiques divers peut varier considérablement, allant des cas où la dépression est au premier plan, et avec certains traits d'organicité, à des tableaux inverses. Dans l'estimation du rôle de l'étiologie organique il faut faire certaines restrictions :

. Il existe souvent des modifications dysphoriques qui ne sont pas des syndromes dépressifs.

. . Certains syndromes dépressifs, apparemment causés par une atteinte nerveuse organique, ne sont en réalité que des psychoses maniaco-dépressives, et l'organicité a joué un rôle déclenchant.

. Le syndrome dépressif peut être réactionnel à la signification psychologique que la maladie organique a pour le malade.

Il reste néanmoins un nombre de syndromes à prédominance dépressive au moins pendant une phase de l'évolution de certaines maladies organiques. Nous signalons les causes qui sont particulièrement capables de déclencher de tels états dépressifs.

. Parmi les drogues, la Résérpine tend à provoquer des états dépressifs d'allure endogène. Les autres neuroleptiques peuvent également avoir cet effet, mais d'une manière moins évidente.

. Parmi les maladies infectieuses, la grippe et les hépatites sont classiques.

. Etats dysphoriques endocriniens : dépression légère pré-menstruelle ; période puerpérale ; la ménopause. Insuffisance thyroïdienne.

. Administration des corticoïdes et A.C.T.H.

. Les mécanismes des dépressions du sevrage chez l'alcoolique sont souvent multiples.

. Parmi les affections cérébrales, paralysie générale, artériosclérose cérébrale, atrophie cérébrale, les états démentiels.

. Le problème des accès dépressifs au cours des épilepsies est complexe.

DEPRESSIONS D'INVOLUTION

Entité séparée de la psychose maniaco-dépressive par KRAEPELIN en 1917. On la définit généralement comme un syndrome dépressif apparaissant chez un sujet en période d'involution, sans antécédents maniaco-dépressifs et sans atteinte organique cérébrale.

Elle se distingue par :

- Facteurs héréditaires :

. absence d'hérédité maniaco-dépressive.

. fréquence d'hérédité schizophrénique et des personnalités schizoïdes.

Selon KEILHOLZ 17 % d'antécédents de schizophréniques ; 44 % d'antécédents d'introvertis, de schizoïdes souvent atteints d'alcoolisme chronique ; 39 % sans tare héréditaire.

- Caractère prémorbide :

. Prédominance des sujets : introvertis, scrupuleux, prématurément vieilliss, résignés, méfiants.

- Répartition selon l'âge et le sexe :

. Plus fréquente chez la femme.

. Chez la femme pratiquement à partir de la quatrième décade avec un maximum de fréquence entre 51 et 55 ans.

. Chez l'homme à partir de la cinquième décade avec un maximum de fréquence entre 61 et 65 ans.

.../...

- Les causes de déclenchement :

. Séparations de diverses natures jointes à un sentiment d'isolement dans 74 % des cas. Causes somatiques dans 7 % des cas.

- La symptomatologie dépressive apparaît en général subitement à la suite d'un nouveau choc insignifiant sur un terrain ainsi préparé. L'angoisse est au premier plan. L'inhibition psychomotrice est souvent remplacée par l'agitation. Le sentiment de culpabilité est important. L'hypochondrie est fréquente avec délire de négation. Idées délirantes de nihilisme, souvent grandioses, réalisent le syndrome de COTARD.

- Le pronostic a été considéré plus mauvais que celui de la psychose maniaco-dépressive. On sait actuellement que la dépression d'involution est plus sensible à l'électrochoc que la psychose maniaco-dépressive.

Son autonomie est contestée par certains auteurs. Par ailleurs, l'hétérogénéité étiologique est admise, et dans ce groupe de la mélancolie d'involution un certain nombre n'est que psychose maniaco-dépressive à début tardif, ou dépression réactionnelle survenant chez des sujets moins fragiles et leur fragilité ne se révèle qu'à la période d'involution. Sa symptomatologie est d'ailleurs beaucoup plus proche de celle de la psychose maniaco-dépressive. Il est probable que le facteur fondamental est la personnalité anankastique sous-jacente.

.../...

II - LES ANTIDEPRESSEURS

I - Difficultés d'appréciation et critères des antidépresseurs

Sur le plan pharmacologique :

L'humeur qu'on se propose d'explorer ne se prête guère à l'expérimentation animale. Non seulement il n'existe aucun test spécifique de l'action thymoanaleptique, mais les études du comportement des animaux et des modifications des réflexes conditionnés donnent des résultats décevants. Quelques résultats ont été obtenus par l'étude de potentialisation des néo-analeptiques et d'antagonisme des psycholeptiques. Si, grâce à ces tests indirects, on peut parfois prévoir qu'un produit aura des propriétés antidépressives chez l'homme, on ne saurait actuellement préjuger de la puissance de cet effet antidépresseur.

Sur le plan clinique :

- La propriété essentielle des antidépresseurs est d'agir d'une façon radicale sur les psychoses dépressives et de ramener l'euphorie normale, voire même d'inverser les dispositions thymiques jusqu'à l'excitation hypomaniaque, dont la survenue est la preuve d'une action authentique sur la régulation de l'humeur (DELAY, DENIKER).

- Pour évaluer l'effet antidépresseur, il est idéal d'avoir un système d'appréciation servant de terme de référence et éliminant ou déterminant les autres variables qui peuvent intervenir. Sur quel critère donc se baser ?

On ne peut pas homologuer la sortie de l'hôpital à la guérison, ni accepter sans réserve la reprise du travail et la réinsertion socio-familiale, tant elles relèvent de motivations et facteurs divers. On peut interroger la clinique psychiatrique en estimant la variation d'intensité des symptômes ou leur groupement. Malgré maintes critiques, la psychiatrie nosographique reste utile. Dans les observations privilégiées (effet spectaculaire sur un cas rebelle), la coïncidence peut intervenir. Il est recommandé de se baser sur un grand nombre. Mais les cas privilégiés sont rares.

De plus, la symptomatologie psychiatrique est d'appréciation subjective et "l'équation personnelle" du thérapeute intervient. On peut réduire cette "équation personnelle" en recourant à des chercheurs travaillant soit indépendamment, soit en équipe. De même, il est utile de faire appel aux opi-

.../...

nions de toute équipe soignante. L'emploi des échelles de comportement telles que celle de WITTENBORN est un autre moyen.

Pour éliminer toutes variables on peut faire appel à la méthode de "double aveugle". Deux groupes semblables sont soumis, l'un à une thérapeutique à apprécier, l'autre reçoit des placebos de conditionnement identiques au produit supposé actif. L'équipe soignante, le médecin y compris, et les malades, ne savent pas qui reçoit le médicament et qui reçoit le placebo. Mais, outre qu'on ne peut considérer l'effet du placebo comme strictement neutre, cette méthode, qui se veut uniquement objective, ne l'est qu'en théorie.

II - Classification de médicaments antidépresseurs

Ils se divisent en deux grands groupes :

1°) - Les inhibiteurs de la mono-amino oxydase :

- a) Hydrazides : Iproniazide
Nialamide
Isocarboxazide
Iproclozide
- b) Hydrazines : Phénelzine
Octamoxine
- c) Non-Hydraziniques : Tranylcypromine

2°) - Les dérivés de l'Iminodibenzyle (tricycliques)

Imipramine
Amitriptyline
Désipramine
Triméprimine
Chlorimipramine

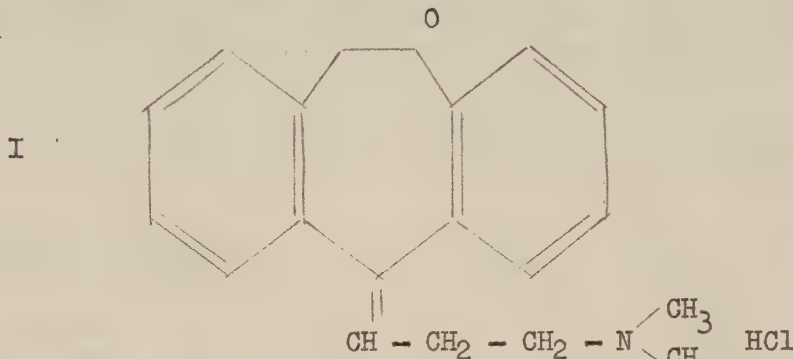
La Doxépine appartient à ce groupe tricyclique dont les caractéristiques sont exposées plus loin.

III - DOXÉPINE

La Doxépine est un nouveau produit tricyclique qui paraît présenter une action thymoanaleptique et anxiolytique.

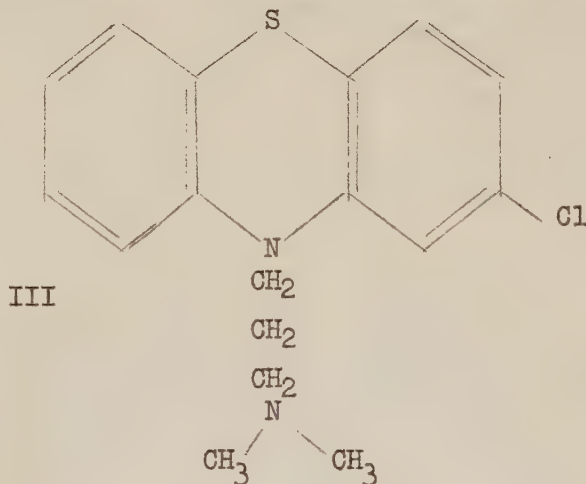
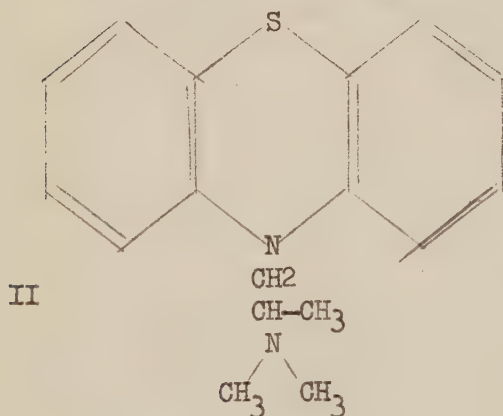
SA PLACE DANS SON GROUPE CHIMIQUE ET SA FORMULE :

La Doxépine (I) est le Chlorhydrate de 11 diméthylamino-propylidène - 6 H - dibenz (b,e) oxépine.



C'est le premier produit dans une nouvelle famille psychotrope : les Dibenzoxépines qui présentent quand même des analogies de structure avec certains autres psychotropes.

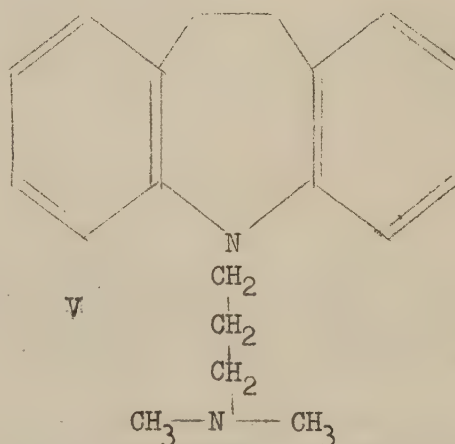
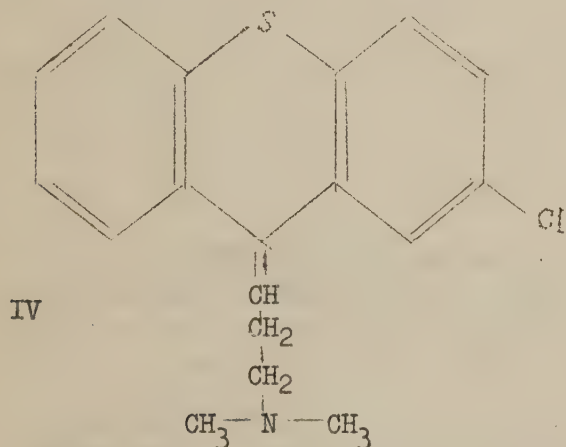
La modification de la structure d'un antihistaminique tricyclique la Prométhazine (II) pour augmenter son effet sédatif, a donné la Chlorpromazine (III) à effet neuroleptique, qui est le prototype du groupe de Phénothiazines.



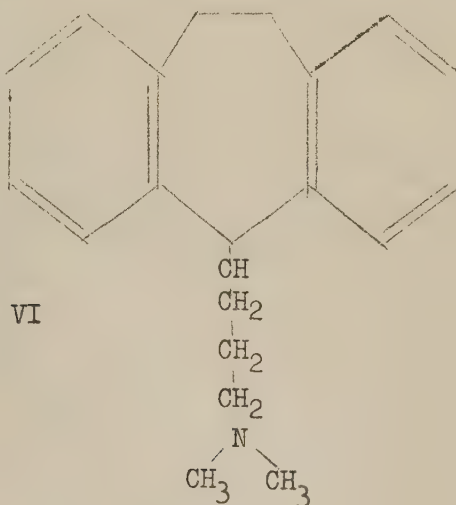
.../...

D'autres modifications apportées dans le noyau des Phénothiazines ont conduit à un autre groupe "Thioxanthènes" dont le premier produit était Chlorprothixène (IV) qui, en plus de l'effet neuroleptique, présentait quelques caractéristiques des antidépresseurs.

Les modifications supplémentaires apportées au cycle central de la formule tricyclique de type 6-6-6 commune aux Phénothiazines et aux Thioxanthènes ont conduit à la série des Iminodibenzyles avec un noyau tricyclique de type 6-7-6. Imipramine (V), premier dans cette série, présentait uniquement un effet antidépresseif sans action neuroleptique.



La modification du noyau central de ce nouveau tricyclique (6-7-6) a réalisé une autre série de produits, les Dibenzocycloheptènes. Dans cette série, l'Amitriptyline (VI), en dehors de son action antidépressive a une action anxiolytique marquée.



.../...

Ainsi, les modifications successives dans la formule tricyclique de la Chlorpromazine ont donc conduit à la découverte de nouveaux psychotropes avec de nouvelles activités thérapeutiques.

Plus récemment, la série de Dibenzoxépines est réalisée encore avec un noyau différent et, bien entendu, avec un effet thérapeutique changé. L'un des membres de cette série s'est avéré avoir un effet neuroleptique et tranquillisant. Un autre dérivé (Doxépine) a montré un effet antidépresseur et tranquillisant différent des produits précités. La différence ne s'établit pas seulement sur le plan thérapeutique, mais se constate également à certains aspects électro-encéphalographiques et pharmacologiques. Les résultats des premières études ont montré que l'aspect E.E.G. de la Doxépine présentait des caractères communs avec l'Imipramine (thymoanaleptique) et le Diazépam (tranquillisant).

ELEMENTS TOXICOLOGIQUES

La toxicité aiguë,

a) Chez l'animal :

	D.L. 50 en mg/kg (per os)	D.L. 50 en mg/kg (I.V.)
Souris	148 à 178	14,6 à 19,6
Rat	346 à 460	12,7 à 18,8
Chien	environ 200	environ 16

Il est à remarquer que la dose thérapeutique maximale par jour recommandée par voie buccale est 300 mg, ce qui représente 4,3 mg/kg pour un homme de 70 kg.

L'administration d'une dose létale de Doxépine conduit à la mort dans 5 minutes par voie I.V., et dans une heure per os. Les signes d'intoxication habituellement communs à toutes les espèces et indépendants de la voie d'administration sont d'origine centrale, à savoir : trouble d'équilibre, détresse respiratoire, tremblements, convulsions, prostration et la mort. La vasodilatation ou vasoconstriction périphérique, la piloérection et l'exophtalmie ont été parfois constatées. Chez le chien, perte d'urine, défé-

.../...

cation, vomissements et rigidité ont été également observés.

b) Chez l'homme :

Un cas d'intoxication aiguë par la Doxépine a été publié par l'Hôpital F. WIDAL. Une malade de 38 ans a été découverte inanimée, chez elle, cinquante six heures après avoir absorbé 150 comprimés de Doxépine soit (3,75 g) et 200 mg de Diazépam. La guérison a pu être affirmée 48 heures après l'hospitalisation. Cette observation montre :

- La constatation tardive des troubles cardiaques électriques qui correspond bien à ce que l'on connaît des intoxications par des antidépresseurs tricycliques.
- La régression spontanée des troubles E.E.G. qui d'ailleurs ne sont pas accompagnés de troubles hémodynamiques.
- La caractéristique qualitative du toxique qui est identique à celle utilisée pour l'amitriptyline de proche parenté chimique.

TOXICITE SUBAIGUE ET CHRONIQUE

a) Chez le chien :

- Une étude de trente jours a été faite chez les chiens recevant 25 à 50 mg/kg/jour de Doxépine per os.

Aucune mortalité ni troubles hématologiques ou biochimiques n'ont été constatés.

L'autopsie ne montrait pas de lésions macroscopiques et microscopiques imputables au produit.

A 25 mg/kg, une légère sédation et quelques vomissements ont été observés.

A 50 mg/kg, il y avait une tachycardie, un myosis, une sédation.

- Dans une étude d'un an à des doses de 5, 25 et 50 mg/kg/jour per os :
 - . A 50 mg/kg : ptosis, sédation, tremblements et quelques vomissements ont été notés.
 - . A 25 mg/kg, les chiens ont souffert de rares vomissements.
 - . A 5 mg/kg, il n'y avait pratiquement aucun symptôme.

.../...

Les constantes biochimiques, hématologiques et urinaires sont restées inchangées chez tous les animaux. Il en a été de même pour l'examen ophtalmoscopique.

Les chiens ont été sacrifiés et n'ont présenté aucune lésion macroscopique et microscopique.

L'expérimentation à une dose supérieure à 50 mg/kg/jour était impossible à cause des vomissements.

b) Chez le rat :

- Une étude de cinq semaines a été faite avec des doses de 200, 150, 100, 50 et 25 mg/kg/jour per os ; avec un lot de 3 rats pour chaque dosage.

- . A 200 mg : 2 rats sont morts après la 2ème ingestion.
le 3ème rat est mort après la 16ème ingestion.

- . A 150 mg, un seul rat est mort après la 22ème ingestion.

- . A 100 mg, un seul rat est mort après la 4ème ingestion.

Les examens hématologiques et urinaires étaient dans les limites du normal.

L'examen anatomopathologique n'a pas été fait.

- Pendant plus de dix huit mois, les rats ont reçu per os des doses de 100, 50, 25 et 5 mg/kg/jour.

La stéatose hépatique a été observée après 18 mois de traitement, surtout chez les rats mâles recevant une dose de 100 mg.

A cette même dose, on constate un ralentissement de croissance pondérale chez les femelles.

- Une légère stéatose hépatique a été observée dans une étude d'un an avec une dose de 50 mg.
- Dans une étude de 18 mois, avec une dose de 50 mg ou inférieure à 50 mg, on ne remarque pas d'effet nuisible.

Tolérance locale :

La tolérance locale de la Doxépine s'est révélée bonne par voie intra-musculaire au cours des essais pratiqués chez le rat.

.../...

Recherche de l'effet sur la reproduction :

- Les animaux recevaient une dose de 25 mg/kg/jour de Doxépine pendant 8 à 9 mois.
- Aucun changement n'a été observé dans la lactation ou le nombre et la taille des nouveaux nés.
- Lorsque les rats mâles recevaient 25 mg/kg/jour pendant les périodes prolongées, une diminution du taux de conception a été noté. Cet effet est analogue à celui des autres psychotropes et généralement est attribué à leur effet sur le S.N.C. et S.N. autonome.
- Les examens macroscopiques et microscopiques faits sur les nouveaux nés sacrifiés n'ont pas révélé d'effet tératogène.

Conclusion :

La toxicité de la Doxépine est donc très faible..

ELEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Les études pharmacologiques ont permis de définir les propriétés de la Doxépine et de la comparer avec d'autres produits.

- L'action dépressive centrale et tranquillisante a été étudiée par l'observation du comportement et des signes d'origine centrale.
- A des doses élevées, mais non létales, chez les souris (jusqu'à 100 mg/kg intra-péritonéale), et chez les chiens (jusqu'à 50 mg/kg per os), la Doxépine produit des symptômes de dépression du S.N.C., troubles d'équilibre, réduction d'activité motrice. Des signes parasympathomimétiques ont été observés chez les chiens. Les signes anticholinergiques (mydriase) sont prononcés chez les souris.
- Modifications du comportement des animaux en situation libre.

La motilité spontanée des souris enregistrée par une étude actigraphique, et leur capacité d'exploration déterminée par l'épreuve de la planche à trous, sont diminuées par injection intra-péritonéale de 2 à 12 mg/kg de

Doxépine. L'effet est moindre que celui de l'Amitriptyline.

- Potentialisation de l'action hypnotique de l'Hexobarbital.

La Doxépine aux doses de 10 à 30 mg/kg prolonge considérablement la durée de l'effet hypnotique de l'Hexobarbital (100 mg/kg) chez la souris. Cette action est quasi identique à celle de l'Amitriptyline. L'Imipramine potentialise peu l'Hexobarbital.

- L'action anti-convulsivante est limitée à la composante tonique de la convulsion provoquée par des agents chimiques et des stimuli-électriques. Cette propriété se retrouve dans l'Amitriptyline et la Phénitoïne.

- Modifications électro-encéphalographiques

Chez le lapin non anesthésié, la Doxépine aux doses de 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse ralentit et augmente l'amplitude des ondes corticales. Aux doses de 1,5 à 2 mg/kg, elle bloque la réaction d'arrêt. Ces résultats rapprochent la Doxépine de la Chlorpromazine.

L'action neurophysiologique de la Doxépine sur le S.N.C. a été étudiée par l'activité électrique spontanée des cerveaux de singes. La Doxépine n'a que des effets dépressifs similaires à ceux de l'Amitriptyline.

- Inhibition des réactions conditionnelles d'évitement

La Doxépine à la dose de 20 mg/kg I.P. déconditionne les rats aux réflexes d'évitement discriminatifs et non discriminatifs. Cette action est considérablement supérieure à celle de l'Amitriptyline, sans cependant approcher de celle de la Chlorpromazine.

- Action anti-dépressive :

L'action thymoanaleptique de la Doxépine a été étudiée sur une situation équivalente de la dépression provoquée par administration de Réserpine ou de Tétrabénazine, en cherchant l'effet antagoniste de la Doxépine, comparativement à l'Amitriptyline. On a également déterminé si la Doxépine potentialisait l'effet stimulant central d'un composé adrénergique tel que la Dexamphétamine.

.../...

- Action antirésérpine :

Chez les souris, l'injection intra-péritonéale de 20 mg/kg de Doxépine protège 50 % des animaux de la ptose des paupières, de l'hypothermie et de la paralysie. Cette action est moindre et de plus courte durée que celle de l'Amitriptyline.

- Action anti-tétrabénazine :

Chez les rats, la Doxépine inhibe l'effet diarrhéique et hypothermisant de la Tétrabénazine. L'effet est voisin de celui de la même dose d'Amitriptyline.

- Action synergique de la Dexamphétamine :

10 mg/kg I.P. de Doxépine potentialisent les mouvements stéréotypés qu'exercent chez les rats 5 mg/kg I.P. de Dexamphétamine.

- Action anti-cholinergique

Pour éviter la mortalité chez les souris due à l'administration de Métacholine, l'Amitriptyline est plus efficace que la Doxépine, l'Imipramine est la moins efficace.

Chez les souris qui ont reçu de la Résérpine, la Doxépine est moins mydriatique que l'Amitriptyline (action parasympatholytique).

- Action spasmodytique

. In-vitro, la Doxépine présente un large spectre spasmodytique sur les préparations de l'intestin, de la trachée d'un cobaye et l'aorte du lapin. Aux concentrations inférieures à 1 mg/ml, la Doxépine inhibe l'action spasmodytique de 5 Hydroxytryptamine (5 H.T.) à 1,5 mg/ml, de l'Histamine à 2,5 mg/ml, de l'Acétylcholine à 0,2 mg/ml, Barium à 100 mg/ml sur l'intestin isolé. Son action anti-histaminique est plus spécifique. Sur la trachée, l'inhibition de l'action de 5 H.T. et de l'Acétylcholine est moins prononcée.

. In-vivo : action bronchospasmodytique de la Doxépine chez le cobaye contre l'effet de 5 H.T. L'histamine et l'Acétylcholine sont de même ordre qu'in-vitro. L'action anti-histaminique et anti-sérotonine est prononcée. Mais l'action anti-cholinergique est relativement faible.

. Un effet spasmolytique général sur les muscles lisses peut être responsable de l'activité vasodilatatrice.

- Conclusions :

- Sur les animaux, la Doxépine révèle un spectre neuropharmacologique complexe comportant deux composantes antagonistes.

- . La Doxépine exerce principalement une action thymoanaleptique qui la rapproche des dibenzoazépines possédant un cycle à 7 chaînons.
- . La Doxépine manifeste également une action psychotique qui la rapproche des phénothiazines possédant un hétéro-atome sur le noyau central.

- L'observation chez l'animal de ces deux composantes laisse penser que l'on pourra déceler en clinique une action à la fois anti-dépressive et tranquillissante (R. CAHEN).

ELEMENTS CLINIQUES

De nombreux rapports d'études cliniques de la Doxépine ont été publiés dans différents pays, en particulier, en Suisse et aux Etats-Unis. Ces expérimentations cliniques, portant sur des milliers de cas suivis pendant quelques semaines à 22 mois, tendent à affirmer l'action anxiolytique et l'action anti-dépressive du produit prévues lors des essais pharmacologiques.

Les auteurs ont tenté d'élucider l'action thérapeutique du produit, d'une part, selon les symptomatologies et les étiologies, d'autre part, selon les différentes posologies du produit. La Doxépine est déjà commercialisée en Suisse depuis un an et demi, en Angleterre et aux U.S.A. depuis novembre 1969, et en Allemagne elle est en train de l'être. En France, le dossier d'expertise est fait par BORENSTEIN.

.../...

CONCLUSIONS SUR LES ESSAIS RAPPORTES

I - EFFET ANXIOLYTIQUE

PITTS a étudié l'action de la Doxépine sur l'anxiété présente chez 249 malades atteints de psycho-névrose et apparaissant, soit seule, soit en association avec certains éléments de la symptomatologie de la dépression.

Le produit s'est montré actif dans 82,3 % des cas.

Dans 61,8 % des cas, l'amélioration est bonne ou moyenne.

Une comparaison a pu être effectuée, dans la majorité des cas, avec les thérapeutiques anxyolitiques antérieures (I). Dans la plupart de ces cas, la Doxépine s'est avérée plus efficace que les thérapeutiques antérieures.

TABLEAU (I)

Comparaison avec les traitements antérieurs connus

Produits	TOTAL	Amélioration			Inchangé	Pire
		Bonne	Moyenne	Légère		
Benzodiazépines *	34	5	6	15	2	6
Doxépine	34	11	10	11	2	0
Méprobamate	25	0	15	9	1	0
Doxépine	25	18	3	4	0	0
Phénothiazines **	11	1	3	3	3	1
Doxépine	11	3	4	4	0	0

* Chlordiazépoxide, Diazépam, Oxazépam.

** Chlorpromazine, Trifluopérazine, Thioridazine.

Huit séries d'études comparatives en double aveugle ont montré que la Doxépine possédait une activité anxiolytique comparable au Chlordiazépoxide et au Diazépam (II et III).

.../...

TABLEAU (II)

Etude comparative en double aveugle

Produits	Amélioration			Inchangé	Pire	Impossi- ble à évaluer
	Bonne	Moyenne	Légère			
Doxépine	9	20	14	6	3	0
Chlordiazépoxyde	3	16	22	6	5	0

TABLEAU (III)

Etude comparative en double aveugle

Produits	Amélioration			Inchangé	Pire	Impossi- ble à évaluer
	Bonne	Moyenne	Légère			
Doxépine	37	25	20	10	3	2
Diazépam	24	29	12	24	3	3

La Doxépine a fait l'objet de multiples études simples ou en double aveugle par de nombreux praticiens dans différents états anxieux : angoisse névrotique, angoisse psychotique, angoisse accompagnant des maladies organiques et des troubles psychosomatiques. Les résultats permettaient de conclure que le produit possédait une forte activité anxiolytique qui est d'ailleurs précoce et se manifeste même avec des petites doses. Cette action anxiolytique est supérieure à celle du Librium et comparable à celle du Valium.

II - EFFET ANTIDÉPRESSEUR

L'activité de la Doxépine sur la dépression a été évaluée chez 685 malades présentant une symptomatologie dépressive d'origine psychotique ou psychonévrotique (N. PITTS).

.../...

Chez les malades souffrant de dépression d'origine psychonévrotique, 82 % d'améliorations ont été notées, dont 70 % étaient de bonne ou moyenne qualité. Dans les dépressions psychotiques, 73 % d'améliorations, avec 60 % de bonnes ou moyennes, ont été notées.

Plusieurs études comparatives en double aveugle montrent que l'effet antidépresseur de la Doxépine est comparable à celui de l'Amitriptyline.

III - POSOLOGIES

- Au cours de différentes études, les doses de Doxépine per os varient entre 20 et 300 mg/jour, parfois plus, suivant les indications.
 - . A faible dose (20 à 75 mg), l'effet anxiolytique paraît dominer, et les indications sont l'anxiété légère, les dysphories et l'anxiété accompagnant des maladies organiques, les troubles psychosomatiques.
 - . A partir de 100 mg, l'effet antidépresseur paraît dominer.
 - . La posologie moyenne/jour la plus utilisée se situe autour de 150 mg.
- La forme injectable intramusculaire a été étudiée plus récemment.
 - . La posologie varie entre 100 et 300 mg/jour répartie en une ou plusieurs injections suivant la dose. Dans certains cas, une dose de 400 mg a pu être atteinte sans inconvénient.
 - . La durée du traitement varie entre quelques jours et trois semaines.
 - . Les indications et effets secondaires sont ceux du produit administré per os à forte dose. La tolérance locale est satisfaisante dans l'ensemble.

.../...

IV - TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES

Des études approfondies ont été faites sur la tolérance et les effets secondaires de la Doxépine. Les résultats comparés à ceux des différents groupes de psychotropes paraissent satisfaisants.

- Les effets secondaires bénins apparaissent surtout dans les premiers jours du traitement et disparaissent rapidement, souvent spontanément, parfois après la réadaptation de la posologie ou l'adjonction d'un correcteur.

- Les effets secondaires le plus fréquemment signalés sont des effets anticholinergiques (22,9 %), surtout sécheresse de la bouche (14,5 %) et somnolence (17,7 %).

- Quelques effets extrapyramidaux légers ont été observés (6,4 %) sous de fortes doses telles que 600 mg/jour : principalement tremblements, rarement syndrome parkinsonien et tasikinésie.

- La baisse de la tension artérielle dans 2,62 % des cas (pour l'Amitriptyline dans 8,56 % des cas) et la tachycardie dans 2,88 % des cas ont été notées.

- Les malades âgés de plus de 60 ans n'ont pas présenté d'intolérance particulière, et la fréquence d'effets secondaires était inférieure à celle constatée chez des sujets plus jeunes.

- Aucun trouble n'a été constaté lors du sevrage chez 585 malades.

- L'effet euphorisant n'a été constaté qu'une seule fois sur 1706 malades.

- Les examens paracliniques n'ont montré aucune modification significative des fonctions hépatiques et rénales, de l'électrocardiogramme. Une éosinophilie modérée a été notée dans 10 % des cas. Aucune modification oculaire n'a été constatée à l'examen ophtalmologique complet.

- L'électroencéphalogramme montre de rares anomalies semblables à celles qui sont habituellement rencontrées lors de l'usage des antidépresseurs.

.../...

EN RESUME :

On peut conclure que les études cliniques ont confirmé les données pharmacologiques. Ce nouveau produit tricyclique, dérivé de la Benzodiazépine, se présente comme un anxiolytique doué de propriétés thymoanaleptiques, et son action se situe d'un côté, près du Diazépam, et de l'autre, près de l'Amitriptyline.

Notre étude porte principalement sur l'action antidépressive de la Doxépine.

Deuxième Partie

=====

ESSAIS CLINIQUES

==

I - METHODE

Les deux produits nous ont été présentés sous le même conditionnement (capsules dosées à 25 milligrammes) dont les flacons étaient étiquetés Produit A et Produit B. Ces capsules étaient utilisables donc par la voie orale seulement (ce qui a limité nos indications).

Pendant l'expérimentation, aucun des prescripteurs, ni des utilisateurs, ne connaissait évidemment le nom réel du produit. Pour les patients, il s'agissait seulement d'un produit A ou B non encore commercialisé, dont aucune vertu n'était décrite à l'avance.

Nous avons pratiquement prescrit les deux produits pendant quatre mois à tous les entrants dont les troubles nécessitaient ou pouvaient justifier l'emploi d'une chimiothérapie antidépressive, seule ou associée à un traitement neuroleptique, sédatif ou analeptique général de base, prescrit, quand cela était possible, quelques jours avant les produits afin de mieux déceler les effets thérapeutiques et secondaires imputables à ces produits.

La distribution s'est effectuée selon un schéma fort simple : un malade sur deux, au fur et à mesure des entrées, était mis au produit A, le suivant au produit B. En cas d'expériences croisées, ou plutôt d'expériences successives, l'autre produit était administré selon les mêmes modalités.

II - MATERIEL

Voir également l'introduction.

Comme dans tout recrutement sur une population homogène, environ un tiers des cas représente les états dépressifs réels endogènes (sur terrain maniaco-dépressif ou cyclique avec manifestations mélancoliques) ; un sixième environ les états "d'épuisement" ; un autre sixième les états dépressifs sur fond organique ; le reste, fort important par le nombre, est beaucoup plus hétérogène et participe à la symptomatologie dépressive d'une manière plus ou moins profonde et plus ou moins transitoire, le diagnostic comme le pronostic étant ailleurs : psychoses hallucinatoires chroniques ou psychoses passionnelles décompensées, constitution ou désé-

.../...

quilibre caractériel, états névropathiques ou réactionnels divers, névroses structurées qui décompensent etc...

Nous avons rapidement écarté, pour des raisons de commodité et de sécurité, certaines de ces indications, ne conservant que les cas où nous pensions qu'un traitement antidépresseur à long terme pourrait être raisonnablement prescrit, surveillé et poursuivi. Nous avons pourtant été obligés d'arrêter rapidement le traitement dans certains cas où il s'est révélé tout de suite néfaste (en particulier chez certains schizophrènes ou certaines psychoses organiques démentielles).

Nous n'avons pas voulu décompter ces cas. Disons pourtant que nous en avons retenu 7 et que, sur un temps de 3 à 5 jours en moyenne (à l'issue duquel l'agitation, l'anxiété, les troubles du comportement obligeaient à suspendre la thérapeutique et à la remplacer par d'autres) 5 sur ces cas étaient soumis au Produit B. Mais ces résultats ne peuvent avoir aucune valeur statistique, l'indication s'avérant insuffisamment étayée et la durée d'observation insuffisamment longue.

Nous avons retenu en définitive les cas de 62 patients dont l'évolution a pu apparaître intéressante et riche d'enseignement.

Sur ces 62 cas, nous avons pu suivre suffisamment longtemps certains, à travers leur amélioration ou leur rechute, pour établir des essais croisés. Ce produit A ou B était administré dans un premier temps, l'autre après un temps de latence que motivait l'observation d'une certaine "stagnation" ou d'une reprise des troubles.

- 14 protocoles ont pu être ainsi retenus dans de telles conditions.
- les âges limites des patients évoluent entre 18 et 70 ans. L'âge moyen se situe aux alentours de 43 ans.
- la répartition selon le sexe était ainsi faite :
 - . 39 femmes
 - . 23 hommes

.../...

Tous ces patients ont reçu le traitement en étant hospitalisés. Aucun sujet n'a été mis directement au traitement ambulatoire. Ce n'est qu'après une période d'observation de plusieurs semaines que le produit a pu être délivré en post-cure.

Etant donné les problèmes d'approvisionnement et de surveillance provoqués par les conditions géographiques (éloignement du patient dans un secteur étendu et souvent de communications difficiles), nous avons préféré prescrire à la sortie de l'hôpital : soit de l'Imipramine, soit un autre produit antidépresseur plus sédatif de série voisine (Amitriptyline le plus souvent).

Ce qui nous a également conduit à comparer chez les patients que nous suivons encore les effets de ces drogues avec ceux du produit distribué en aveugle.

III - MODALITES DES CURES

A) - La posologie utile de la Doxépine et de l'Imipramine étant sensiblement égale, nous avons convenu de prescrire les doses habituellement employées avec le Tofranil, en cure hospitalière et ambulatoire.

- soit 75 à 250 milligrammes quotidiens répartis en une, deux ou trois prises ; les doses moyennes se situant aux alentours de 150 milligrammes.

B) - La durée des cures a varié en fonction des résultats obtenus d'abord, des effets secondaires, et également de la forme et de l'étiologie des troubles.

Dans les dépressions endogènes, on sait que le traitement doit être prolongé au-delà des critères de la guérison apparente, que le sevrage doit être progressif, que l'arrêt ne doit être prescrit que si les conditions de surveillance restent attentives.

Il n'en est pas toujours de même dans les dépressions réactionnelles, les épisodes de décompensation névropathiques, les états dépressifs des psychotiques chroniques etc... Les critères d'amélioration sont ici très hétérogènes.

Compte tenu de cette diversité de symptômes et d'évolution, la durée des cures a varié entre 3 jours et 130 jours. La durée moyenne a été de 35 jours.

.../...

- maniaco-dépressives intermittentes ou alternées,
 - cliniquement révélant des signes plus ou moins profonds de mélancolie.
- 2) - Dépressions survenant :
- au cours d'états psychotiques chroniques avérés,
 - ou révélant ces états psychotiques.
- 3) - Dépressions survenant :
- sur une constitution névrotique ou révélant celle-ci,
 - sur un terrain névropathique,
 - sur un terrain de déséquilibre.
- 4) - Dépressions survenant sur un terrain organique :
- (Démence, comitialité, intoxication exogène - alcool - ou endogène - diabète - etc...),
- ou associées à des troubles endocriniens (ménopause, post-partum, dysthyroïdie etc...).
- 5) - Dépressions réactionnelles et d'épuisement :

Cette classification retient surtout l'aspect étiologique des troubles et, partant, les facteurs pronostiques. Dans nos observations individuelles nous avons essayé, comme chaque fois, de nous soucier surtout de l'évolution longitudinale dont l'étude nous a fait parfois modifier le diagnostic initial, le traitement pouvant se révéler comme un analyseur sur ce plan.

Cette répartition, compte tenu de ces restrictions, se révèle ainsi :

1 -	19 cas
2 -	21 cas
3 -	14 cas
4 -	4 cas
5 -	4 cas

62 cas

.../...

V - OBSERVATIONS

Cette étude a été réalisée en 1968 dans le Service de Neuro-Psychiatrie du Centre Hospitalier de MELUN.

Dans ce chapitre nous allons voir les observations typiques de chaque catégorie étiologique des états dépressifs.

Nous signalons que dans ces observations la DOXEPINE est représentée par le Produit A et l'IMIPRAMINE par le Produit B.

- 1°) 6 cas de dépressions endogènes
- 2°) 6 cas de dépressions survenant au cours d'autres psychoses chroniques
- 3°) 7 cas de dépressions survenant sur un terrain névrotiques
- 4°) 2 cas de dépression survenant sur un terrain organique
- 5°) 2 cas de dépressions réactionnelles.

Dans ces 23 essais, il y a 7 études croisées, ce qui représente 30 protocoles.

.../...

OBSERVATION N° 1

Madame PA..... 51 ans

DIAGNOSTIC

Mélancolie anxieuse.

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES

A 34 ans, état dépressif pendant 1 an. Elle n'a pas été traitée par des Thymoanaleptiques.

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX

- Un frère qui s'est suicidé ;
- Deux soeurs, dont une a fait une dépression mélancolique.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

- Ictère à l'âge de 26 ans ;
- Ménopausée depuis 3 ans.

A l'entrée elle présente :

- Humeur dépressive. Inhibition psychomotrice avec sentiment d'insécurité importante, idées de suicide, sentiment d'incurabilité, asthénie, anorexie, amaigrissement, constipation.
- Angoisse importante.
- Préoccupations hypochondriaques importantes.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 3 premiers jours :

- 15 mg Diazépan
- 100 mg Pentobarbital
- 1 c Dulcolax

On n'obtient qu'une légère amélioration des troubles du sommeil.

Du 4ème au 18ème jour :

- On ajoute à son traitement 125 mg de Produit A

Résultat : On obtient une amélioration de tous les symptômes, sauf de l'asthénie et de l'inhibition psychomotrice.

.../...

Du 19ème au 29ème jour :

- On réduit la dose du Produit A à 75 mg, à cause de la baisse de la T.A. et de la tachycardie constatées dans la phase précédente.

Résultat :

- Amélioration supplémentaire
- Mais il subsiste :
 - . une légère asthénie
 - . de légères préoccupations somatiques
 - . une légère angoisse

EFFETS SECONDAIRES

Baisse de la T.A. et tachycardie marquées lors du passage à la position debout.

Ces troubles ne sont pas influencés par l'Heptamyl, mais par la diminution de la dose du Produit A.

CONCLUSION

- Effet anti-dépresseur ++ avec temps de latence de 12 jours
- Effet sur l'hypochondrie +
- Effet anxiolytique +
- Effets secondaires +

OBSERVATION N° 2

Monsieur PER..... 61 ans

DIAGNOSTIC

Dépression mélancolique

HISTOIRE DE LA MALADIE

Actuellement 4ème état dépressif

- . 1er état dépressif en 1947 où il n'a pas été hospitalisé
- . 2ème état dépressif en 1956 hospitalisé dans une clinique
- . 3ème état dépressif en 1967 hospitalisé dans notre service.

Entre ces périodes dépressives, il n'a pas de problèmes particuliers en dehors de sa personnalité psychasthénique.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Son père s'est suicidé
- Sa fille est atteinte d'une psychose délirante chronique.

THERAPEUTIQUES ANTERIEURES

Le traitement à l'Imipramine a donné de bons résultats.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Cholecystectomie en 1964.

A l'entrée il présente :

- Un état dépressif assez important avec inhibition psychomotrice, asthénie, troubles du sommeil, anorexie, sentiment d'incapacité et d'incurabilité.
- Angoisse.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 4 premiers jours :

- Le malade reçoit 50 mg de Lévomépromazine/j.
- . Résultat : amélioration partielle des troubles du sommeil et de l'angoisse.

.../...

Du 5ème au 35ème jour :

On ajoute à son traitement 125 mg de Produit A

. Résultat :

- amélioration de tous les symptômes à partir du 11ème jour.
- l'état dépressif et l'angoisse disparaissent. Il ne reste qu'un certain degré d'asthénie. Cette amélioration permet la diminution du Nozinon à 30 mg à partir du 11ème jour de traitement par le produit A.

EFFETS SECONDAIRES

Nuls

CONCLUSION

Effet anti-dépresseur +++ avec un temps de latence de 11 jours

Effet anxiolytique +

Effets secondaires nuls.

OBSERVATION N° 3

Monsieur TO..... 46 ans

DIAGNOSTIC

Psychose maniaco-dépressive. Actuellement en phase mélancolique avec manifestations hypochondriaques majeures.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis 1964, ce malade a déjà été hospitalisé dans le service trois fois, pour des phases mélancoliques avec des manifestations hypochondriaques au premier plan.

En 1967, il a présenté un état maniaque, et entretemps, il se comportait normalement.

PAS D'ANTECEDENTS SOMATIQUES

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX : inconnus.

TRAITEMENTS AU COURS DES HOSPITALISATIONS ANTERIEURES

- En 1964 : Amitriptyline et électronarcose avec un résultat moyen.
- En 1966 : Triméprimine et électronarcose avec un résultat médiocre.
- En 1967 : Imipramine 150 mg et Lévomépromazine 75 mg avec un très bon résultat, mais suivi de virage de l'humeur.

A l'entrée il présente :

- Humeur dépressive, inhibition motrice, angoisse.
- Hypochondrie : Ne mange pas ou mange sans appétit, se plaint de douleurs abdominales, l'estomac se noue, les intestins sont bouchés. Il est convaincu de l'organicité et de la gravité de ses troubles, qu'il pense être sous-estimés par l'entourage. Revendications hypochondriaques. Sentiment d'incurabilité.
- Amaigrissement, constipation, fatigue, troubles de sommeil.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

- Pendant les 12 premiers jours :

Le malade a un traitement de Lévomépromazine 75 mg/J, Diazépam 15 mg/J, et Dulcolax 1 c/J.

En dehors de l'amélioration des troubles de sommeil, la symptomatologie reste inchangée.

- Du 13ème au 39ème jour :

La maladie reçoit le traitement ci-dessus plus 200 mg/J, de Produit B.

- . Les troubles ont disparu entièrement en 3 semaines.
- . Temps de latence d'effet : 14 jours.
- . A partir du 24ème jour, on a constaté un virage progressif de l'humeur, qui a été corrigée uniquement par la diminution de la dose du Produit B à 100 mg.
- . Prise de poids de 5 Kg.

EFFETS SECONDAIRES

- . La chute de la T.A. et le vertige orthostatique dans la seconde phase du traitement ont été corrigés par 6 c. d'Heptamyl et 5 Gouttes de Néosynéphrine.
- . Virage de l'humeur léger.

CONCLUSION

- . Effet anti-dépresseur ++
- . Effet sur l'hypochondrie ++
- . Virage de l'humeur +
- . Effet secondaire +

OBSERVATION N° 4

Madame CA..... 36 ans

DIAGNOSTIC

Psychose maniaco-dépressive

HISTOIRE PSYCHIATRIQUE

Le premier état dépressif est survenu à l'âge de 24 ans.

Depuis, elle a été hospitalisée plusieurs fois pour des accès mélancoliques.

Plusieurs périodes d'hypomanie.

TRAITEMENT DES ACCES ANTERIEURS

- Imipramine 100 à 200 mg
 - Electronarcose
 - Amitriptyline
- donnent un résultat moyen.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Une soeur a fait des accès dépressifs.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Néant.

A l'entrée elle présente une symptomatologie analogue à celle des accès antérieurs

- Humeur dépressive, inhibition psychomotrice importante, asthénie, troubles du sommeil, sentiments de culpabilité, d'indignité, d'incurabilité, idées de suicide.
- Angoisse importante.
- Préoccupations hypochondriaques.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 5 premiers jours :

Elle reçoit un traitement de 15 mg de Diazépam
 100 mg de Pentobarbital
 25 mg de Lévomépromazine

.../...

- . Résultat : La symptomatologie reste inchangée, sauf l'amélioration des troubles du sommeil.

Du 6ème au 27ème jour :

On ajoute à son traitement 200 mg de Produit A.

- . Résultat :
 - Amélioration progressive à partir du 15ème jour du traitement par le Produit A.
 - Reprise de poids de 3 Kg.

Du 28ème au 46ème jour :

On remplace le Produit A par le Produit B

- . Résultat :
 - l'amélioration continue à la même cadence
 - le poids de la malade reste inchangé.

EFFETS SECONDAIRES

Le Produit A provoque une hypotension et une tachycardie plus importantes que le Produit B, surtout lors du passage de décubitus à la position debout.

CONCLUSION

Chez cette malade :

- L'effet anti-dépresseur est similaire pour les deux produits ++
- Effet anxiolytique des Produits A et B = 0
- Le Produit A provoque une baisse de T.A. et une tachycardie plus importantes que le Produit B.

OBSERVATION N° 5

Madame MAT..... 32 ans

DIAGNOSTIC

Mélancolie délirante grave.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Personnalité obsessionnelle. Relation masochiste avec son mari qui est dévalorisé depuis quelques mois. La malade a pris conscience de la faiblesse et de l'éthylisme de son mari (qui d'ailleurs mourra un an après d'une tuberculose pulmonaire suraigüe).

Lors de la première hospitalisation de 45 jours, à la suite d'une tentative de suicide, elle a été traitée par l'Imipramine et des neuroleptiques : 20 jours après la sortie elle rechute et est à nouveau hospitalisée pendant 15 jours pour tentative de suicide. Elle reçoit le même traitement que la première fois.

Deux mois après, elle est hospitalisée pour la troisième fois à la suite d'une nouvelle tentative de suicide car elle a perdu son travail.

Deux mois après, quatrième hospitalisation de 45 jours pour une tentative de suicide qui coïncide avec l'hospitalisation de son mari (décédé 15 jours plus tard).

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Pas d'enfant. Fausse-couche spontanée un an avant le début de l'état dépressif. Elle a été opérée d'un fibrome utérin 2 mois avant l'état dépressif.

A l'entrée

La symptomatologie est semblable à chaque hospitalisation, mais de moins en moins intense.

Douleur morale, inhibition, sentiments de culpabilité, d'incurabilité, d'indignité, délire mélancolique, hallucinations auditives sur les thèmes du délire, insomnie, idées de suicide.

Angoisse très intense.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Troisième hospitalisation :

Les 3 premiers jours

- Traitement :

- 100 mg de Pentobarbital
- 20 mg d'Halopéridol
- 900 mg d'Heptamil
- 200 mg de Fluphénazine
- 20 mg de Trihexyphénidyle.

. Résultat : amélioration de l'insomnie.

Du 4ème au 17ème jour :

- On ajoute à son traitement 75 mg de Produit A

. Résultat : légère amélioration de l'angoisse et de l'état mélancolique.

Du 18ème au 39ème jour :

- On augmente le Produit A à 200 mg

. Résultat : amélioration nette, mais persistance d'une légère asthénie et du sentiment d'incapacité.

Quatrième hospitalisation : 2 mois après la sortie.

Elle n'a pas continué son traitement régulièrement.
Son mari va mal.

Les 4 premiers jours :

- Traitement :

- 100 mg de Fluphénazine
- 100 mg de Pentobarbital
- 15 mg de Trihexyphénidyle
- 25 mg de Lévomépromazine

. Résultat : la symptomatologie reste identique.

Du 5ème au 25ème jour :

- On ajoute à son traitement 200 mg de Produit B.

. Résultat : on obtient une assez bonne amélioration, mais il persiste un léger sentiment de culpabilité, d'indignité,

.../...

d'incurabilité, et des troubles du sommeil.

- On augmente le Fluphénazine à 200 mg.
A partir du 32ème jour on diminue le Produit B à 100 mg.

. Résultat :

Amélioration nette, mais il persiste un léger sentiment de culpabilité et un certain degré d'angoisse.

EFFETS SECONDAIRES

Baisse de la T.A. et surtout tachycardie orthostatique plus importantes avec le Produit A qu'avec le Produit B les premiers jours.

	Tension Artérielle		P o u l s	
Avant traitement	13-8	12-7	88	104
Sous Produit A	11-8	10-7	96	132
Sous Produit B	12-8	11-8	96	120

CONCLUSION

Produit A

- Effet anti-dépresseur ++ avec persistance de l'asthénie
- Effet anxiolytique +
- Pas d'effet secondaire majeur, mais tachycardie.

Produit B

- Effet antidépresseur +++
- Effet anxiolytique 0
- Pas d'effet secondaire majeur, mais insomnie

OBSERVATION N° 6

Madame STR..... 39 ans

DIAGNOSTIC

Mélancolie grave.

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES

- Le premier état dépressif remonte à 1947. Depuis, on note de nombreuses rechutes mélancoliques avec plusieurs tentatives de suicide qui ont provoqué de multiples hospitalisations, dont six dans notre service depuis 1961.

- Ethylisme récent.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

- En 1961 : Imipramine + Lévomépromazine = bon résultat.
- En 1965 : Imiprityline = assez bon résultat.
- En 1968 : Isopropylhydrazide = tentative de suicide grave.

PAS D'ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX

AUTRES ANTECEDENTS SOMATIQUES

Néant.

SYMPTOMATOLOGIE A L'ENTREE

La malade est transférée dans le service, venant de l'hôpital F. Widal où elle avait été hospitalisée à la suite d'une tentative de suicide grave par Isopropylhydrazide, Pentobarbital et Méprobamate.

Elle présente :

- une mélancolie grave avec une note confusionnelle, un délire mélancolique, angoisse, refus alimentaire, inhibition psychomotrice importante.
- sur le plan somatique : très mauvais état général, amaigrissement important, escarres, ecchymoses, pâleur intense, légère fièvre.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

a) Les 15 premiers jours :

- Elle a un traitement de 100 mg/jour d'Alimérazine
65 mg/jour de Lévomépromazine
900 mg/jour d'Heptaminol
1 c/jour de Mogadon.

Résultat : la symptomatologie reste identique, en dehors de l'amélioration du sommeil et l'atténuation de l'an-goisie.

b) Du 16ème au 31ème jour :

- On ajoute au traitement 75 mg de Produit B.

Résultat :

- . Amélioration des symptômes mélancoliques.
- . Reprise de poids et amélioration de l'état général.
- . Temps de latence de 10 jours.

c) Du 32ème au 65ème jour (en externe) :

- Elle reçoit un traitement de 120 mg de Pentobarbital
50 mg de Lévomépromazine
75 mg d'Imipramine.

Résultat : Disparition complète des symptômes. Aucune différence par rapport à la phase b.

d) Du 66ème au 96ème jour :

- L'Imipramine a été substituée par le Produit A.

Résultat :

- . La stabilisation se maintient.
- . Légère baisse de la tension artérielle et palpitations.
La malade se fatigue plus facilement.
Troubles d'accomodation.

Ces malaises disparaissent d'eux-mêmes dans les dix jours.

EFFETS SECONDAIRES

Produit B

Tremblement +

.../...

Produit A

Baisse de la T.A. $\pm$
Palpitations +
Troubles d'accomodation $\pm$

CONCLUSION

Produit B

Effet antidépresseur +++
Pas d'effet anxiolytique
Effets secondaires : tremblement +

Produit A

Effet antidépresseur ++ paraît moins dynamisant
Effet anxiolytique +
Effets secondaires transitoires (disparaissant en 10 jours)
- Hypotension orthostatique
- Tachycardie
- Troubles d'accomodation.

OBSERVATION N° 7

Monsieur DU..... 28 ans

DIAGNOSTIC

Etat dépressif et hypochondrie chez un malade psychotique

HISTOIRE DE LA MALADIE

Schizophrénie ancienne. Aggravation surtout depuis 3 ans. Plusieurs hospitalisations au cours desquelles il y a eu des cures de neuroleptiques.

PAS D'ANTECEDENTS FAMILIAUX

ANTECEDENTS MEDICAUX

Nuls

A l'entrée il présente :

- Au premier plan, hypochondrie délirante.
- Etat dépressif.
- Angoisse très importante, perplexité.
- Délire paranoïde, discordance, difffluence, stéréotypies.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les premiers 28 jours :

- Il reçoit :
 - 15 mg d'Halopéridol
 - 15 mg de Trihoxyphénidyle
 - 75 mg de Lévomépromazine
 - 50 mg d'Aliméazine
 - 100 mg de Lévomépromazine

. Résultat :

- Amélioration légère de la discordance
- L'hypochondrie et l'humeur dépressive restent inchangées.

Du 29ème au 69ème jour :

- On ajoute à son traitement 50 mg de Produit A

. Résultat :

- A partir du 20ème jour du traitement par le Produit A, amélioration de l'hypochondrie, de l'état dépressif et de l'angoisse, ce qui permet de diminuer progres-

.../...

sivement l'Halopéridol jusqu'à 5 mg.

Du 70ème au 83ème jour :

- Arrêt du Produit A

. Résultat :

- Reprise des manifestations hypochondriaques et de l'angoisse 8 jours après l'arrêt du Produit A.

Du 84ème au 101ème jour :

- Il reçoit à nouveau 50 mg de Produit A

. Résultat :

- On obtient une amélioration satisfaisante de tous les symptômes à partir du 10ème jour.

EFFETS SECONDAIRES

Nuls

CONCLUSION

Effet antidépresseur +
Effet sur l'hypochondrie ++
Effet anxiolytique +
Effets secondaires nuls 0

. Résultat : La symptomatologie délirante et dissociatrice reste inchangée.

- L'humeur devient dépressive.

Du 10ème au 30ème jour :

- On ajoute à son traitement 150 mg de Produit A

. Résultat :

- Amélioration de l'état dépressif à partir du 11ème jour

- Amélioration de l'état mixte à partir du 15ème jour

- Amélioration de l'état maniaque à partir du 19ème jour du traitement par le Produit A.

L'état maniaque persiste 15 jours.

CONCLUSION

- Effet antidépresseur +++ avec un temps de latence de 11 jours

- Virage de l'humeur +++ persistant pendant 15 jours après l'arrêt du produit.

- Ne paraît pas anxiogène.

OBSERVATION N° 9

Mademoiselle DEL..... 19 ans

DIAGNOSTIC

Dépression atypique

ANTECEDENTS SOMATIQUES

Nuls

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX

- Un oncle paternel s'est suicidé
- Mère paraphrène bien adaptée
- Père aboulique
- Une soeur obsessionnelle.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Toujours introvertie ; la malade manifestait périodiquement une agressivité immotivée vis-à-vis de sa famille. Depuis deux ans elle devient de plus en plus renfermée. Son activité et son rendement scolaire baissent de plus en plus.

Elle a été hospitalisée à la suite de 3 tentatives de suicide non motivées en 48 heures.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Néant.

A l'entrée elle présente :

- Un état dépressif se manifestant surtout par un désir frénétique de mourir, bien qu'il n'existe pas de cause déclenchante.
- Angoisse, inhibition, troubles de sommeil, anorexie, sentiment d'indignité.
- Le contact est pauvre. Il existe certain degré de discorde.
- Pas de délire ni hallucination.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

a) Les 10 premiers jours :

Elle a un traitement de Diazépam 15 mg, Prochlorpérazine 30 mg, Néosynéphrine 3 mg, Pentobarbital 100 mg.

Son état reste inchangé.

b) Du 10ème au 40ème jour :

On ajoute à son traitement 150 mg de Produit B.

L'amélioration est pratiquement nulle.

EFFETS SECONDAIRES

Hypotension orthostatique et tachycardie dans les premiers jours de traitement.

CONCLUSION

Pas d'amélioration

Pas d'effets secondaires majeurs.

OBSERVATION N° 10

Madame DE..... 42 ans

DIAGNOSTIC

Dépression grave chez une malade psychotique.

HISTOIRE PSYCHIATRIQUE

Cette malade est atteinte d'une schizophrénie évoluant depuis une vingtaine d'année. Au cours des six dernières années, elle a été hospitalisée six fois pour des rechutes avec une symptomatologie semblable à chaque fois.

Etat dépressif grave.

Angoisse importante.

Délire autistique.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Néant..

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Néant.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Pendant les dernières hospitalisations, la malade a été traitée par des thymo-analeptiques et électronarcoses. Le résultat n'apparaît bon que si l'on associe à ce traitement un neuroleptique majeur.

A l'entrée elle présente un tableau clinique semblable à celui des rechutes antérieures.

- Etat dépressif important avec inhibition, stupeur, troubles du sommeil, refus alimentaire, idées de suicide très importantes, oppositionnisme.
- Délire autistique, incohérence, réticence.
- angoisse.
- Mauvais état général, amaigrissement.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

a) Les 25 premiers jours :

- Traitement : 50 mg de Lévomépromazine
4 c d'Heptaminol
150 mg de Produit B.

. Résultat :

- Légère amélioration de l'état dépressif.
- Pas de reprise de poids.

b) Du 25ème au 45ème jour :

- Traitement : Le produit B a été remplacé par le Produit A.

. Résultat semblable avec légère amélioration supplémentaire et légère reprise de poids.

c) Du 46ème au 80ème jour :

- Traitement : Le Produit A est remplacé par le Produit B.

. Résultat :

- L'amélioration lente continue
- Pas de reprise de poids.

d) Du 80ème au 110ème jour :

- Même traitement qu'en c) plus 20 mg de Fluphénazine/jour.

. Résultat :

- L'amélioration s'accélère un peu, la dépression et le délire disparaissent, mais la malade reste renfermée.

EFFETS SECONDAIRES

Pratiquement nuls pour les deux produits.

CONCLUSION

- Effet antidépresseur + pour les deux produits.
- Effets secondaires nuls pour les deux produits.
- Avec le produit A on obtient plus facilement une reprise de poids.

OBSERVATION N° 11

Madame DUQ..... 35 ans

DIAGNOSTIC

Dépression chez une psychotique.

HISTOIRE DE LA MALADIE

A la suite du décès de sa mère, elle a été placée à l'Assistance Publique de 2 à 8 ans.

De 8 à 20 ans, elle a été reprise par sa tante. Elle était lente, présentait des difficultés scolaires et paraissait bizarre et renfermée.

A 20 ans, elle se marie et c'est le début du délire autistique avec aggravation progressive et des périodes fécondes.

Toxicomanie transitoire en 1964.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Le père, éthylique, a disparu lorsque la malade avait 3 ans.

A l'entrée

Le contact est impossible.

La discordance, l'incohérence et la diffluence sont très importantes.

Elle présente des stéréotypies et des rires immotivés, incessants, délire autistique, des hallucinations, refus alimentaire énergique.

Elle paraît euphorique.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

a) Les 25 premiers jours

La malade reçoit une dose (augmentée progressivement) de 9 mg d'Hallopéridol/jour et 400 mg de Fluphénazine.

On obtient :

- Une amélioration de la discordance, de l'incohérence, de la stéréotypie et du contact.
- Le délire et les hallucinations ne sont plus exprimés.
- Plus de rire immotivé.

Mais s'est installé un état dépressif important.

.../...

b) Du 26ème au 42ème jour :

La malade reçoit 100 mg de Produit B/jour en plus du traitement antérieur.

On obtient :

- La disparition de l'état dépressif, léger virage de l'humeur
- Une augmentation de l'angoisse et l'apparition d'une agressivité importante et d'hallucinations auditives et somatognosiques.

Ces troubles ont causé l'arrêt du Produit B.

c) Du 43ème au 90ème jour :

Devant l'échec thérapeutique, on essaie successivement plusieurs neuroleptiques majeurs à fortes doses (600 mg de Fluphénazine, 400 gouttes de Benpéridol, 50 mg de Halopéridol) en association avec le Lévomépromazine et le Chlorpromazine, également à fortes doses.

- Les hallucinations persistent sous 50 mg d'Halopéridol
- Un état dépressif s'installe à nouveau.

d) Du 90ème au 105ème jour :

Elle reçoit 100 mg de Produit A.

- Une amélioration nette de tous les symptômes dépressifs et dissociatifs a permis une diminution de l'Halopéridol à 40 mg à partir du 9ème jour de cette phase.

e) Du 105ème jour au 115ème jour :

On augmente la dose à 200 mg de Produit A.

- L'amélioration continue, ce qui permet de diminuer l'Halopéridol à 18 mg.

Pendant les 20 jours suivants :

- L'amélioration est très importante et l'on a pu diminuer l'Halopéridol à 40 mg et le Produit A à 50 mg.

Prise de poids de 5 Kg dans cette phase.

EFFETS SECONDAIRES

Produit B

Réapparition du délire à partir du 10ème jour du trai-

.../...

tement, ainsi que de l'agressivité et de l'angoisse.
Augmentation des hallucinations.
Léger virage de l'humeur.

Produit A

Néant.

CONCLUSION

Produit B

Effet antidépresseur +++ avec possibilité de virage de l'humeur. Temps de latence 10 jours.

Augmentation du délire, de l'agressivité, des hallucinations, de l'angoisse +++

Produit A

Effet anxiolytique rapide (en 2 ou 3 jours) +++

Possibilité de diminuer l'Halopéridol de 50 mg à 4 mg avec disparition du délire, des hallucinations et de l'agressivité.

Effet antidépresseur ++ sans virage de l'humeur.

Pas d'effets secondaires majeurs.

OBSERVATION N° 12

Mademoiselle BUC..... 19 ans

DIAGNOSTIC

Dépression chez une malade psychotique.

HISTOIRE PSYCHIATRIQUE

Le début apparent de sa maladie remonte à 1966 : bizarrerie de comportement, difficultés de suivre son travail.

En 1967, elle est hospitalisée pour un état dépressif atypique et tentative de suicide. Elle reste à l'hôpital pendant quatre mois.

Depuis, plusieurs tentatives de réinsertion socio-professionnelles sont vouées à l'échec et se terminent par l'hospitalisation.

En même temps, le syndrome dissociatif devient de plus en plus important.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Sa mère, atteinte de psychose délirante chronique, est internée depuis 18 ans.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Neuroleptiques pendant les dernières hospitalisations. Mais le traitement n'est pas suivi à la sortie.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Nuls.

A l'entrée elle présente :

- Discordance, ambivalence, délire autistique avec thème de persécution, hallucinations auditives, incohérence.
- Humeur dépressive, auto-accusation, sentiments de culpabilité, d'incurabilité et d'indignité, délire mélancolique, idées de suicide.
- Refus alimentaire, amaigrissement, insomnies.
- Angoisse intense avec agitation.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 17 premiers jours :

- Elle reçoit un traitement de :

12 mg d'Halopéridol
200 mg de Pentobarbital
750 mg d'Heptaminol
15 mg de Trihexyphénidyle
et 100 mg de Lévomépromazine

. On obtient :

- Une diminution de l'agitation et de l'angoisse, une amélioration du sommeil et une légère amélioration du syndrome dépressif.
- La symptomatologie dépressive reste inchangée.
- Amaigrissement d'un kilo.

Du 18ème au 45ème jour :

- On ajoute à son traitement 200 mg de Produit B
- . Le syndrome dissociatif continue à s'améliorer progressivement.
- . L'état dépressif commence à s'améliorer à partir du 9ème jour de traitement par le Produit B et disparaît le 17ème jour. Mais à partir de ce moment apparaît une hétéro-agressivité qui augmente progressivement.
- . La malade reste anxieuse.
- . Reprise de poids de 4 Kg.

Du 46ème au 76ème jour :

- On diminue le Produit B à 75 mg.
- . L'hétéro-agressivité s'atténue, tous les symptômes rentrent dans l'ordre. Mais elle reste anxieuse.
- On diminue les neuroleptiques à partir du 55ème jour, l'Halopéridol à 3 mg, Lévomépromazine à 50 mg.
- . La malade sort de l'hôpital, arrête son traitement et rechute progressivement.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT PAR LE PRODUIT A

A l'entrée, la symptomatologie est analogue à celle de la précédente hospitalisation.

.../...

- Traitement :

Pendant 20 jours, elle reçoit 150 mg de Produit A
 25 mg d'Enantate de Fluphénazine par semaine
 50 mg de Lévomépromazine

. Résultat :

- Amélioration de l'état dépressif à partir du 10ème jour
- Amélioration nette de l'angoisse à partir du 3ème jour
- Pas de manifestation d'hétéro-agressivité.

EFFETS SECONDAIRES

- Produit A : pas d'effet secondaire notable.
- Produit B : déclenche une hétéro-agressivité.

CONCLUSION

Chez cette malade

	Produit A	!	Produit B
- Effet antidépresseur :	+++	!	+++
- Effet anxiolytique :	++	!	-
- Effet secondaire :	0	!	+

OBSERVATION N° 13

Monsieur REN..... 30 ans

DIAGNOSTIC

Dépression névrotique

HISTOIRE DE LA MALADIE

- Malade immature. Fils unique, célibataire, vit avec sa mère, le père étant décédé.
- Premier état dépressif il y a 6 mois, avec tentative de suicide à la suite de conflits avec sa mère et des déceptions. Il a été traité par Amitriptyline qui a donné un résultat moyen. Mais depuis, il n'est pas entièrement rétabli.
- Actuellement, deuxième état dépressif à la suite d'une déception sentimentale.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Sa mère a fait une dépression réactionnelle à la suite du décès de son mari.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Néant.

A l'entrée il présente :

- Humeur dépressive, légère inhibition, insomnie, velléité de suicide.
- Sentiment d'incapacité. Désintéressement, manque d'appétit, amaigrissement.
- Angoisse.
- Manifestations hypochondriaques multiples.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 5 premiers jours :

- Traitement :

25 mg de Diazépam

5 mg de Pentobarbital

. On obtient seulement une amélioration du sommeil.

- Amaigrissement d'un kilo

.../...

Du 6ème au 16ème jour :

- On ajoute 125 mg de Produit A
- . On obtient une légère amélioration de l'état dépressif, de l'angoisse et de l'hypochondrie.
 - Le poids reste inchangé.

Du 17ème au 37ème jour :

- On augmente le Produit A à 200 mg.
- . Amélioration assez bonne de tous les symptômes.
 - Reprise de poids : 4 Kg.

EFFETS SECONDAIRES

- Sécheresse de la bouche $\pm$
- Baisse de la T.A. et tachycardie $\pm$ corrigée par l'Heptamyl.

CONCLUSION

- Effet antidépresseur ++
- Effet sur les manifestations hypochondriaques ++
- Effet anxiolytique ++
- Effets secondaires insignifiants $\pm$

OBSERVATION N° 14

Monsieur PIO..... 40 ans

DIAGNOSTIC

Dépression névrotique.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- Décompensation dépressive et anxieuse sur un terrain hystéro-phobique avec des manifestations hypochondriaques.
- Ethylisme de défense.

Ces troubles sont survenus à la suite de conflits familiaux et de difficultés professionnelles récents.

- Cure de désintoxication il y a 2 ans, et rechute un mois après.
- Depuis 6 mois, il présente un état dépressif.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Famille éthylique

ANTECEDENTS THERAPEUTIQUES

Traité par Insidon avec un résultat médiocre.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Nuls.

A l'entrée il est hospitalisé à la suite d'une tentative de suicide

Il présente :

- Humeur dépressive. Il se plaint de douleurs diverses qui ont résisté à toutes les thérapeutiques. Sentiment d'incurabilité.
- Fond anxieux avec crises d'angoisse intenses.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Pendant 38 jours le malade reçoit :

- 90 mg de Lévomépromazine
- 600 mg d'Héptamyl
- 150 mg de Produit A

.../...

. Résultat :

- Amélioration de l'angoisse et des préoccupations hypochondriaques.

EFFETS SECONDAIRES

Nuls.

CONCLUSION

- Effet antidépresseur + à partir du 14ème jour
- Effet anxiolytique ++ à partir du 5ème jour
- Effet sur l'hypochondrie +
- Effets secondaires nuls.

OBSERVATION N° 15

Monsieur DU..... 45 ans

DIAGNOSTIC

Décompensation dépressive et anxieuse sur un terrain névrotique.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Névrose d'angoisse ancienne, bien compensée jusqu'au décès de son père en 1964. Le malade est immature et hyperdépendant ; son insertion socio-familiale et professionnelle a été satisfaisante jusqu'à ces derniers mois.

A la suite du décès de son père, décompensation dépressive et anxieuse avec tentative de suicide.

Le traitement à l'Imipramine a donné d'assez bons résultats. Mais le malade est resté anxieux, malgré de multiples mécanismes de défense d'aspect phobo-obsessionnel.

Ethylisme récent, impulsif, où il recherche un soulagement.

ANTECEDENTS SOMATIQUES

Néant.

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX

Rien à signaler.

A l'entrée il présente :

- Un état dépressif avec asthénie, insomnie, sentiment d'incapacité, d'incureabilité, idées de suicide et nosophobie.
- Angoisse très intense.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 5 premiers jours d'hospitalisation, il est soumis à un traitement de 800 mg de Méprobamate par jour et 100 mg de Pento-barbital le soir.

Le 5ème jour, malgré la réassurance obtenue par l'hospitalisation et l'amélioration des troubles de sommeil, il reste aussi déprimé et anxieux.

Du 6ème au 25ème jour, il reçoit une dose de 125 mg de Produit A en plus de son traitement. L'angoisse s'est atténuée en

.../...

3 jours et la symptomatologie dépressive a disparu progressivement à partir du 10ème jour.

Disparition quasi complète des troubles à partir du 15ème jour.

EFFETS SECONDAIRES

Néant.

Les bilans paracliniques faits avant et à la fin du traitement sont normaux.

Pas de troubles somatiques.

CONCLUSION

Effet anxiolytique : bon et précoce ++

Effet antidépresseur : bon avec un temps de latence de 10 jours ++

Peu d'effets sur les manifestations névrotiques de défense +

Pas d'effets secondaires 0

Les 14 jours suivants :

- On ajoute à son traitement 100 mg de Produit B.

. Résultat :

- La symptomatologie dépressive s'est améliorée à partir du 8ème jour.

- Le 14ème jour, l'asthénie persistait encore.

- Reprise de poids de 1,500 Kg.

EFFETS SECONDAIRES

- Sécheresse de la bouche +

- Troubles d'accomodation ±

- Tachycardie et hypotension orthostatique +

CONCLUSION

- Effet antidépresseur +++

- Effets secondaires ±

OBSERVATION N° 17

Madame CY..... 36 ans

DIAGNOSTIC

Dépression névrotique

PAS D'ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX

PAS D'ANTECEDENTS SOMATIQUES OBJECTIFS

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES

Multiples manifestations hypochondriaques (surtout céphalée)
ayant entraîné de multiples consultations chez divers spécialistes.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Multiples, pratiquement sans résultat.

A l'entrée elle se plaint :

- d'algies diverses, surtout céphalée
- d'asthénie.

Elle présente un état dépressif névrotique récent, avec
légère inhibition et angoisse somatisée.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

La malade reçoit pendant 16 jours 75 mg de Produit B et
10 mg de Thioridazine.

. Résultat :

- Légère amélioration des manifestations hypochondriaques
et de l'état dépressif.

EFFETS SECONDAIRES

Nuls.

CONCLUSION

- Effet antidépresseur + Temps de latence : 11 jours
- Effet sur l'hypochondrie +
- Effets secondaires : nuls

OBSERVATION N° 18

Dépression névrotique

HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis un mois elle fait une dépression très anxieuse à la suite du décès de son mari (il y a 4 mois) et de son père (il y a 1 mois).

Le terrain est anxieux et hyperdépendant.

PAS D'ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Néant.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Hystérectomie et ovariectomie pour fibrome il y a 3 ans.

A l'entrée :

- Au premier plan : angoisse très intense avec agitation, logorrhée, sentiment d'insécurité sociale, affective et matérielle.
- Humeur dépressive, sentiment d'incapacité, d'incurabilité, asthénie importante.
- Préoccupations somatiques, nosophobie.
- Insomnie, anorexie, amaigrissement, constipation.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 3 premiers jours :

- Elle reçoit 130 mg de Lévomépromazine et 100 mg de Pento-barbital
- . Résultat :

- En dehors d'une amélioration des troubles du sommeil et d'une atténuation de l'angoisse, la symptomatologie reste inchangée.

Du 4ème au 28ème jour :

- Elle reçoit en plus 100 mg de Produit B
- . Résultat :
- La malade devient moins déprimée et grossit de 3 Kg.

.../...

Du 29ème au 39ème jour :

- On diminue la dose du Produit B à 50 mg

. Résultat :

- L'état dépressif disparaît. Mais un certain degré d'an-
goisse persiste ainsi que le sentiment d'insécurité ma-
térielle.

- Reprise de poids : 2 Kg.

EFFETS SECONDAIRES

- Sécheresse de la bouche ±
- Constipation

CONCLUSION

- Effet antidépresseur +++
- Effet anxiolytique 0
- Effet secondaire ±

OBSERVATION N° 19

Madame ZO..... 38 ans

DIAGNOSTIC

Dépression névrotique

HISTOIRE DE LA MALADIE

A partir de 7 ans, elle a été élevée par son oncle et sa tante, à la suite du décès de ses parents en 1944 et 1947. Relation équivoque avec son oncle.

A l'âge de 22 ans, elle est "violée" par son oncle à la suite de ses fiançailles désapprouvées par celui-ci. Le "viol", plus ou moins recherché et consenti par la malade, est vécu avec un sentiment de culpabilité et d'injustice.

Premier état dépressif à l'âge de 18 ans, à la suite de la rencontre de son futur mari.

Depuis l'âge de 22 ans, elle fait des décompensations dépressives anniversaires.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Néant.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Traitement par Chlorimipramine et Triméprimine avec résultats médiocres.

A l'entrée

Sur une personnalité hystérique, elle présente :

- Un état dépressif avec inhibition psychomotrice, sentiment de culpabilité et d'indignité, troubles du sommeil.
- Angoisse importante.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 25 premiers jours :

- Traitement :
 - 25 mg de Diazépam - 1 c de Binoctal
 - 30 mg d'Aliméazine
 - Produit B :
 - 150 mg les 12 premiers jours
 - 200 mg à partir du 13^e jour.

. Résultat médiocre.

.../...

Du 26ème au 67ème jour :

- On remplace le Produit B par 200 mg de Produit A pendant 20 jours, et 100 mg les 3 dernières semaines.
- . Résultat médiocre.

EFFETS SECONDAIRES :

- Sécheresse de la bouche $\pm$ (identique pour les deux Produits)
- La tachycardie et la baisse de la T.A. sont légèrement plus importantes avec le Produit A.
- Prise pondérale plus importante avec le Produit B.

CONCLUSION

pour les deux produits :

- Effet antidépresseur $\pm$
- Effets secondaires $\pm$

OBSERVATION N° 20

Monsieur PE..... 66 ans

DIAGNOSTIC

Etat dépressif chez un malade atteint d'une démence éthylique.

PAS D'ANTECEDENTS FAMILIAUX

ANTECEDENTS PERSONNELS

- Ethylisme chronique. Il ne boit plus depuis 6 ans.
- L'encéphalographie gazeuse faite en Mai 1968 montre une atrophie cérébrale diffuse à prédominance frontale.
- Athérosclérose et insuffisance coronarienne.
- Depuis 1960, il présente une détérioration progressive sur laquelle se greffent des épisodes dépressifs.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Les états dépressifs traités par électronarcose et Imipramine ont donné de bons résultats jusqu'en 1967.

En 1968, les deux tentatives de traitement par Désipramine (50 mg) et Triméprimine (75 mg) ont été interrompues successivement entre le 7ème et le 20ème jour à cause de l'installation d'un état confusionnel avec agitation anxieuse.

TABLEAU CLINIQUE DE DEPART

- Mauvais état général, amaigrissement.
- Etat dépressif grave avec refus alimentaire et agitation anxieuse.
- Délire mélancolique, idées de suicide et insomnie.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

- Les 17 premiers jours :

Le malade est soumis à un traitement de 60 mg de Chlorpromazine et 40 mg de Thioridazine.

- . Résultat :

Ce traitement diminue l'agitation anxieuse, mais la symptomatologie dépressive reste inchangée.

Plusieurs tentatives de pendaison dans le service.

.../...

- Du 18ème au 31ème jour :

On ajoute prudemment à son traitement 50 mg de Produit A, ce qui améliore légèrement le tableau clinique.

- Du 32ème au 62ème jour :

L'amélioration obtenue nous incite à augmenter la dose de Produit A à 100 mg.

L'état dépressif et l'angoisse disparaissent progressivement, bien que l'état démentiel de fond reste inchangé, mais permet une réadaptation assez satisfaisante.

EFFETS SECONDAIRES

Néant.

CONCLUSION

Le produit a été bien toléré, sans effet secondaire, et n'a pas provoqué, comme les autres produits, d'état confusionnel ni d'agitation anxieuse.

L'effet antidépresseur est bon. ++

L'effet anxiolytique paraît ici au premier plan +++

OBSERVATION N° 21

Madame GU..... 63 ans

DIAGNOSTIC

Effet dépressif sur terrain démentiel.

HISTOIRE PSYCHIATRIQUE

Depuis trois ans environ, détérioration progressive sans problèmes psychiatriques auparavant. Elle est consciente de la progression de son déficit intellectuel et de ses difficultés d'adaptation. Sur ce terrain surviennent trois états dépressifs en 1968.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

- 1ère hospitalisation de 15 jours où elle a été traitée par 75 mg/jour de Triméprimine avec un résultat moyen.
- 2ème hospitalisation de 35 jours, le traitement à l'Imipramine donne un résultat médiocre.
- C'est au cours de la 3ème hospitalisation qu'elle a un traitement par le Produit B.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Suicide de son père à 55 ans.
- Fils unique à personnalité obsessionnelle.

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

- Athérosclérose.
- Insuffisance coronarienne.
- Une éclipse cérébrale en 1958.
- Une hémiparésie transitoire en 1961.

A l'entrée (3ème hospitalisation)

Elle présente sur un terrain démentiel léger :

- Humeur dépressive, sentiments d'incapacité, d'inutilité, d'insécurité, asthénie.
- Anorexie, amaigrissement, insomnie.
- Angoisse intense, préoccupations hypochondriaques.

.../...

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 6 premiers jours :

- Traitement :

10 mg de Diazépam
120 mg de Pentobarbital

. On obtient l'amélioration du sommeil et de l'angoisse.

Du 7ème au 55ème jour :

- On ajoute à son traitement 75 mg de Produit B.

. Résultat :

Amélioration lente et partielle de l'état dépressif, sans reprise de poids.

EFFETS SECONDAIRES

- Sécheresse de la bouche ±
- Constipation ±
- Tremblement +

CONCLUSION

Effet antidépresseur +

Effet secondaire ±

Effet anxiolytique.

OBSERVATION N° 22

Monsieur BLO..... 25 ans

DIAGNOSTIC

Dépression réactionnelle

HISTOIRE DE LA MALADIE

Installation d'un état dépressif depuis 15 jours.

Il y a 3 semaines, son père a été blessé, ce qui a actualisé les problèmes de l'accident de la route du malade (traumatisme cranio-facial avec perte d'un oeil).

D'autre part, il a des difficultés dans son travail depuis 2 ou 3 mois.

Cet état dépressif est survenu sur une personnalité hystéro-phobique.

PAS D'ANTECEDENTS FAMILIAUX

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Traumatisme cranio-facial à 19 ans avec perte d'un oeil. Pas de séquelles neurologiques, cliniques et électro-encéphalographiques.

A l'entrée :

- Humeur dépressive, légère inhibition psychomotrice, troubles du sommeil importants. Se plaint d'asthénie, de vertiges et d'algies diverses.
- Angoisse et recherche de réconfort.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 3 premiers jours :

- Il a un traitement de 60 mg de Lévomépromazine et 50 mg de Thioridazine.
- . Résultat :

Amélioration des troubles du sommeil
Atténuation de l'angoisse.

.../...

Du 4ème au 21ème jour :

- On ajoute à son traitement 70 mg de Produit B

. Résultat :

Amélioration de son état dépressif

Disparition des manifestations somatiques.

EFFETS SECONDAIRES :

Nuls.

CONCLUSION

- Effet antidépresseur ++

- Pas d'effet secondaire.

OBSERVATION N° 23

Mademoiselle HA..... 38 ans

DIAGNOSTIC

Dépression réactionnelle

HISTOIRE PSYCHIATRIQUE : terrain phobo-obsessionnel

- Issue d'une famille dissociée. Reste célibataire.
- Dépression nerveuse en 1952.
- Actuellement, deuxième état dépressif : elle est éducatrice et son autorité a été contestée par ses élèves. Elle a aussi des difficultés avec la Direction.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Famille dissociée

AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX

Diabète.

A l'entrée elle présente :

- Etat dépressif avec préoccupations hypochondriaques
- Angoisse importante, asthénie.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Les 12 premiers jours :

Traitement :

- Produit B : 100 mg
- Diazépam : 15 mg

. Résultat : amélioration à partir du 9ème jour.

Du 13ème au 40ème jour (en externe)

Traitement :

- Produit B : 50 mg
- Diazépam : 15 mg

. Résultat : amélioration nette
atténuation des manifestations névrotiques

.../...

EFFETS SECONDAIRES

- Hypotension orthostatique et tachycardie ±
- Sécheresse de la bouche ±
- Tremblement ±

CONCLUSION

Effet antidépresseur +++

Effets secondaires ±

Effets sur l'hypochondrie ++

Effet sur les manifestations névrotiques +

VI - LES RESULTATS

I - Résultats globaux :

Chez les femmes, 39 cas ont été étudiés, soit 52 protocoles (13 essais croisés).

Chez les hommes, 23 cas ont été étudiés, soit 24 protocoles (1 essai croisé).

Les répartitions se font ainsi :

<u>DOXEPINE</u>	+++	++	+	0	-
27 femmes	3	14	4	6	
12 hommes	1	5	5	1	
39 protocoles	4	19	9	7	0
<u>IMIPRAMINE</u>					
25 femmes	6	9	4	6	
12 hommes	3	3	6	0	
37	9	12	10	6	0

Nous pouvons déjà constater que si nous additionnons les résultats +++ et ++, nous obtenons pour la Doxépine un pourcentage de 59 % (23 cas sur 39) - pour l'Imipramine 57 % (21 cas sur 37). Mais, en valeur absolue, l'Imipramine semble plus efficace, le pourcentage des trois croix seules atteignant 24,3 %, contre à peine 10 % pour les trois croix de la Doxépine.

II - Résultats selon la catégorie diagnostique :1°) - Dans les dépressions endogènes :

Le hasard a voulu que nous obtenions le même nombre de cas pour chacun de ces produits, (soit 13 protocoles de chaque).

.../...

CATEGORIE DIAGNOSTIC	NOMBRE DE MALADES	NOMBRE DE PROTOCOLS	A	B	++	+	+	0
1	19	26 (7 x)	5 H 8 F 13	6 H 7 F 13	3 A 5 B	6 A 4 B	3 A 2 B	1 A 2 B
2	21	27 (6 x)	2 H 14 F 16	3 H 8 F 11	10 A 5 B	3 A 3 B	3 A 3 B	3 A 3 B
3	14	15 (1 x)	4 H 5 F 9	1 H 5 F 6	1 A 3 B	3 A 2 B	2 A 1 B	
4	4	4	1 H 1	1 H 2 F 3			1 A 3 B	
5	4	4		1 H 3 F 4	1 B 3 B			
RECAPITULATION	62 c	76 (14 x)	39	37	4 A 9 B	19 A 12 B	9 A 10 B	7 A 6 B

Dans ce tableau, la Doxépine est représentée par (A) et l'Imipramine par (B)

Quantitativement, nous obtenons :

- 9 bons résultats avec la Doxépine,
- 9 bons résultats avec l'Imipramine.

Mais la répartition est meilleure pour l'Imipramine (5 +++).

Les deux produits se révèlent puissamment antidépresseurs (70 % de bons résultats), avec de meilleurs résultats en valeur absolue pour l'Imipramine.

Retenons tout de même une réserve pour les expériences croisées. Nous avons essayé de maintenir des intervalles libres entre les essais (ce qui est parfois difficile). Mais il faut compter sur les temps de latence retardés et sur les potentialisations possibles dans le temps et dans les effets, conditions qui peuvent fausser les résultats différentiels.

Qualitativement :

- La durée du temps de latence d'obtention des effets thérapeutiques s'établit pour chaque produit aux alentours de 10 à 15 jours.

- La Doxépine paraît plus sédatrice que l'Imipramine, dans les premiers jours du traitement, tout au moins.

- Les deux produits sont également bien supportés et ne provoquent pas de recrudescence de l'anxiété.

- Le virage de l'humeur a été constaté 3 fois avec l'Imipramine et une seule fois avec la Doxépine.

2°) - Dans les réactions dépressives au cours d'états psychotiques et dans les dépressions dites atypiques :

Nous n'obtenons aucun cas de guérison, mais un fort pourcentage avec la Doxépine, surtout, d'améliorations de bonne qualité. Ces améliorations portent sur le contact, les troubles du comportement, la reprise de l'élan vital et, ce qui est remarquable, sans recrudescence ou efflorescence d'anxiété ou d'idées délirantes. Ici également, l'aspect sédatif joue en même temps que l'aspect antidépresseur.

.../...

Un autre aspect de la relative efficacité de ces deux produits, particulièrement la Doxépine, porte sur la correction des effets dépresseurs des médicaments comme l'Halopéridol au cours des cures de longue durée nécessitées par des troubles psychotiques chroniques.

3°) - Dans les états névrotiques et les réactions névropathiques :

Les résultats sont peu probants, les pourcentages peu significatifs. Il s'agit d'un matériel difficile. Les évaluations doivent se faire sur une période longue.

Nous constatons seulement la tolérance correcte des deux produits.

Ici encore, la Doxépine paraît plus sédative et plus anxiolytique, surtout au début du traitement.

4°) - Sur les états organiques :

Les effets des deux produits restent parcellaires et transitoires. La Doxépine nous a semblé mieux supportée.

5°) - Sur les états réactionnels :

Bons résultats de l'Imipramine. Le hasard a fait qu'il a été seul utilisé dans cette catégorie, avec des effets excellents.

Les effets secondaires ne permettent pas, par leur intensité, leur fréquence ou leur originalité, de séparer les deux produits.

Ils surviennent surtout, avec l'un comme avec l'autre, au début du traitement.

La sécheresse de la bouche, le tremblement, les troubles de l'accommodation apparaissent comme plus violents et plus fréquents avec l'Imipramine.

Par contre, la Doxépine paraît plus hypotenseur. Cette hypotension est surtout marquée lors du passage de décubitus à l'orthostatisme et s'accompagne d'une tachycardie assez

.../...

importante et parfois de vertiges.

Les constantes biologiques ne sont pas modifiées. Les tracés électro-encéphalographiques, qui ont pu être faits, montrent des aspects irritatifs dans quelques cas (8), tels qu'on les retrouve avec tous les tricycliques.

C O N C L U S I O N S

Ce travail a été réalisé à MELUN, dans le Service de neuro-psychiatrie de l'hôpital général. Nous avons là, à notre disposition, un recrutement significatif des affections mentales aiguës et courantes adressées en urgence par les médecins de la région. Ce recrutement comportait donc, comme il est classique de le constater, un important pourcentage de dépressions de tous types, avec une répartition conséquente dans le sexe, l'âge, la symptomatologie, le déroulement et les possibles rechutes.

Il s'agissait donc là d'un intéressant matériel d'étude pour l'appréciation clinique des effets d'un nouveau produit présumé antidépresseur.

L'étude des propriétés chimiques et pharmacodynamiques de la Doxépine, le dépouillement des résultats antérieurement constatés par les expérimentateurs étrangers et français, nos propres essais avec le produit enfin nous ont en effet amené à constater :

- qu'il s'agit effectivement d'un produit à action psychotrope,
- que son action est rapide et allant dans le sens premier d'une sédation psychomotrice et d'une atténuation de l'anxiété.

Sur ces points, toutes les opinions concordent et à des doses relativement faibles et prolongées, l'efficacité du produit peut être comparée à celle du Diazépam ou de la Lévomépromazine. A de telles fins, il peut donc être utilisé pour corriger l'hyperexcitabilité anxieuse de nombre de dépressions.

Mais agit-il à des doses plus élevées et dans des conditions de prescription plus strictes, sur le fond thymique même de la dépression ? Les pharmacologues, dans leurs données prévisionnelles, répondent par l'affirmative. Mais les critères cliniques établis essentiellement par DELAY et DENIKER sont-ils respectés ?

Nous avons pensé que, comme il a été fait également pour le produit testé en tant que sédatif et anxiolytique par rapport au Diazépam, nous pouvons utiliser la méthode de double aveugle pour le comparer dans ses activités antidépressives à un produit de référence bien connue, l'Imipramine.

.../...

Il out été peut-être plus significatif pour la validité de nos essais et de nos dépouillements que nous utilisions un produit "inerte", mais les conditions dans lesquelles nous travaillons nous interdisent, surtout dans des cas par définition aigus et curables, de recourir à de telles méthodes.

Nous étions donc certains d'obtenir des résultats cliniques, visant à soulager, sinon à guérir, le patient, et il ne nous restait plus qu'à apprécier la qualité et la valeur de ces résultats.

Nous avons donc pratiquement prescrit, selon les méthodes que nous avons exposées plus haut - pendant quatre mois - les deux produits à tous les patients dont l'état nécessitait ou pouvait justifier l'emploi d'une chimiothérapie antidépressive.

Les rechutes ou les échecs initiaux, avec l'un des deux produits, nous ont permis, pour un certain nombre de patients (environ 20 %), de procéder à des expériences croisées.

Après avoir éliminé par précaution, par sécurité, par défaut de validité, un certain nombre de cas, nous en avons retenu 62, dont l'évolution a pu nous paraître significative.

Parmi ces 62 cas, nous avons pu procéder à 14 expériences croisées, selon les conditions de déroulement qui ont pu nous sembler valables.

Nous avons pu ainsi traiter :

- 19 dépressions endogènes,
- 21 dépressions au cours d'états psychotiques chroniques,
- 14 dépressions névropathiques,
- 4 dépressions survenant sur terrains organiques,
- 4 dépressions dites "d'épuisement".

La surveillance de nos patients et l'appréciation des résultats étaient relatées et codifiées sur une fiche d'observation longitudinale établie à cet effet.

Les résultats terminaux transcrits, selon la terminologie classique, allaient de l'aggravation à la guérison apparemment totale.

Les résultats globaux nous ont permis de constater, après le dépouillement, que :

- 1°) - Des effets significatifs ont pu être relevés dans au moins 59 % des cas de dépressions traités avec la Doxépine.

.../...

Ce pourcentage est intéressant dans son ensemble, mais il comprend les améliorations comme les guérisons. Or, pour tenir compte d'un effet véritablement antidépresseur, et non seulement sédatif ou anxiolytique, il faut obtenir un résultat sur le noyau même de l'humeur, pouvant aller jusqu'à l'inversion brutale ou progressive de celle-ci. Or, nous n'avons jamais observé ce dernier phénomène que pour un seul cas, et nos résultats indiscutables portent sur quatre cas, soit seulement 10 %.

- 2°) - Avec l'Imipramine, nous obtenons également 57 % de bons résultats, mais le pourcentage des guérisons atteint là 24 %.

Les résultats selon les catégories diagnostiques

- 1°) - Dans les dépressions endogènes, les deux produits possèdent une activité certaine.

Le temps de latence d'effets de la Doxépine paraît beaucoup plus rapide, si l'on tient compte de l'activité puissamment réductrice de l'anxiété, qui se révèle dès les premiers jours du traitement. Par contre, les résultats sur l'humeur dépressive même, s'ils existent, sont moins constants qu'avec l'Imipramine. (Rapport de 3 à 5 pour les guérisons).

- 2°) - Dans les dépressions survenant au cours d'états psychotiques ou les dépressions dites atypiques

La Doxépine paraît être un produit intéressant car, si nous n'obtenons aucun cas de "guérison", nous constatons un fort pourcentage d'améliorations de bonne qualité - portant sur le contact, la reprise de l'élan vital, les troubles du comportement - Ce qui paraît être à souligner, c'est la très rare efflorescence ou recrudescence des thèmes délirants ou de l'anxiété sur ces structures éminemment fragiles. Ici donc, l'aspect sédatif joue en même temps que l'aspect antidépresseur, et rend le produit à notre avis plus maniable que l'Imipramine.

- 3°) - Dans les états névropathiques ou psychopathiques, nos résultats sont peu probants comme d'ailleurs
- 4°) - Dans les états organiques

Retenons pourtant que dans cette dernière catégorie la Doxépine nous a semblé mieux supportée que l'Imipramine.

.../...

La Doxépine nous apparaît donc, après ces essais comparatifs avec l'Imipramine, comme douée de propriétés psychotropes certaines.

Ses propriétés sédatives rapides, sa bonne tolérance aux doses relativement élevées auxquelles nous l'avons utilisée l'affirment comme un produit de maniabilité satisfaisante.

Ses propriétés purement antidépressives paraissent moins puissantes que celles de produits tricycliques couramment utilisés. Mais, en cures ambulatoires ou au cours de traitements de longue durée, le produit devrait trouver ses indications et sa place.

La thérapeutique à long terme de la psychose maniaco-dépressive et la prévention de ses accès restent encore à découvrir. Il est possible qu'un tel médicament combinant son action aux deux pôles de symptomatologie puisse rendre dans ce champ de réels services.

B I B L I O G R A P H I E

I - Etats dépressifs et chimiothérapie antidépressive

ACHAINTRE A.

Essais cliniques des psychotropes, actualité de thérapeutique psychotrope 1967 Masson.

ARIETI S.

Manic-depressive psychosis dans : ARIETI S. (éd), American Handbook of Psychiatry, tome I, Basic Books, New York (1959), p. 419.

BERGOUIGNAN M.

Les dépressions symptomatiques - la revue du praticien

VU
ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
de L'ACADEMIE DE PARIS

Le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

R. MALLET

G. BROUET

Président : P. PICHOT

La Doxépine nous apparaît donc, après ces essais comparatifs avec l'Imipramine, comme douée de propriétés psychotropes certaines.

Ses propriétés sédatives rapides, sa bonne tolérance aux doses relativement élevées auxquelles nous l'avons utilisée l'affirment comme un produit de maniabilité satisfaisante.

Ses propriétés purement antidépressives paraissent moins puissantes que celles de produits tricycliques couramment utilisés. Mais, en cures ambulatoires ou au cours de traitements de longue durée, le produit devrait trouver ses indications et sa place.

La thérapeutique à long terme de la psychose maniaco-dépressive et la prévention de ses accès restent encore à découvrir. Il est possible qu'un tel médicament combinant son action aux deux pôles de symptomatologie puisse rendre dans ce champ de réels services.

B I B L I O G R A P H I E

I - Etats dépressifs et chimiothérapie antidépressive

ACHAINTRE A.

Essais cliniques des psychotropes, actualité de thérapeutique psychotrope 1967 Masson.

ARIETI S.

Manic-depressive psychosis dans : ARIETI S. (éd), American Handbook of Psychiatry, tome I, Basic Books, New York (1959), p. 419.

BERGOUIGNAN M.

Les dépressions symptomatiques - la revue du praticien n° 25 - 1er Octobre 1963.

BOURRAT L.

Les dépressions mélancoliques et la psychose maniaco-dépressive - la revue n° 25 - 1er Octobre 1963.

BLEULER M.

Endokrinologische Psychiatrie - Thieme - Stuttgart (1954)

BURCHARD E.M.L.

Physique and psychosis, an analysis of the postulated relationship between bodily constitution and mental disease syndrome, Comparative Psychology Monographs, 13, N° 1 (1936)

CONRAD K.

Der Konstitutionstypus als genetisches Problem. Versuch einer genetischen Konstitutionslebre, Springer, Berlin (1941).

COTTET, J. LAROCHE, Cl. VARAY A.

Les médicaments de l'esprit 1967. Collection médico-chirurgicale à révision annuelle - Flammarion.

DELAY J.

Les dérèglements de l'humeur - Presses Universitaires de France - Paris (1946).

.../...

DELAY J. - DENIKER P.

Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie (1961) Masson.

DENIKER P.

Traitement des états dépressifs. La revue du Praticien n° 25
1er Octobre 1963.

DES LAURIER A.

Le risque de suicide. La revue du praticien n° 25, 1er octobre 1963.

DONADIEU Y. - ALBRECHT E.

Thérapeutique psychotrope (1966) Maloine.

DICKMEISS P.

Om psykiske Lidelser i Klimakteriet belyst gennem
katamnestiske Undergelser, Copenhagen (1940).

EATON J.W. et WEIL R.J.

The mental health of the hutterites, dans : ROSE A.M.
(éd), Mental Health and Mental Disorder, Norton, New York
(1955).

EY H.

Contribution à l'étude des relations des crises de mélancolie et des crises de dépression névrotique, Evolut. psychiat.
1955, 532.

EY H.

Manuel de psychiatrie 1967, Paris, Masson.

EYSENCK H.J.

Dimensions of Personality, Routledge, Londres (1947)

FOLIN S.

Semiologie des états dépressifs, La revue du praticien n° 25,
1er octobre 1963.

GUYOTAT J. et JALLADE S.

Les états dépressifs, Cahiers médicaux lyonnais n° 21,
20 Septembre 1967.

.../...

HELD R.

Dépression à l'expression somatique - La revue du praticien
n° 25, 1er octobre 1963.

JALLADE S. et MARIE-CARDINE

La mélancolie - Etats dépressifs névrotiques et réactionnels
Le traitement des états dépressifs - Cahier médicaux Lyon-
nais n° 21, 20 Septembre 1967.

KALLMANN F.J.

The genetics of psychoses - Premier Congrès mondial de psy-
chiatry, Paris 1950, Comptes-rendus des séances, tome VI,
Hermann, Paris (1952) page 12.

KIELHOLZ P.

Clinique, diagnostic différentiel et traitement des états
dépressifs - Documenta Geigy, Acta psychosomatica n° 2
(édition suisse), Bâle (1959).

KRETSCHMER E.

Körperbau und Charakter. Untersuchungen Zum Konstitutions
problem und zur Lehre von den Temperamenten, 22e 2d,
Springer, Berlin (1955).

LEHMANN H.E.

Psychiatric concepts of depression : Nomenclature and clas-
sification, Canad. Psychiat. Ass. J. 4 suppl. I (1959).

LEMPERIERE T.

Dépressions psychogènes, Dépressions réactionnelles, Dépres-
sions d'épuisement, Dépressions névrotiques - La revue du
praticien n° 25, 1er octobre 1963.

LEWIS A.J.

Melancholia : a clinical survey of depressive states, J.
ment. Sci., 80, 277 (1934).

MAYER-GROSS W., SLATER E. et ROTH M. - Clinical Psychiatry,
Williams and Wilkins, Baltimore (1956).

PICHOT P.

La nosologie des états dépressifs, Documenta Geigy, Acta
psychosomatica n° 2 (1960) édition suisse.

.../...

RONDEPIERRE J.J.

Psychoses dépressives chez les gens âgés - La revue du praticien n° 25, 1er octobre 1963.

ROTH M.

The phenomenology of depressive states, Canad. psychiat. Ass. J., 4, suppl., 32 (1959).

SCHNEIDER K.

Die psychopathischen Persönlichkeiten, 9è éd., Deuticke, Vienne (1950).

SMITH J.C.

Atypical psychoses and heterologous hereditary taints researches into the effect of the simultaneous presence of heterogeneous hereditary conditions for mental diseases, having special regard to the question concerning the origin of atypical endogeneous psychoses, J. nerv. ment. Dis, 62, I (1925).

STENSTEDT A.

A Study in manic-Depressive Psychosis : Clinical, Social and Genetic Investigations, Munksgaard, Copenhagen (1953).

STENSTEDT A.

Involuntional Melancholia, an Etiologic, Clinical and Social Study of Endogenous Depression in Later Life, Munksgaard, Copenhagen (1959).

STRAUS E.

Das Zeiterlebnis in der endogenen Depression und in der psychopathischen Verstimmung, Mschr. Psychiat. Neurol., 68, 640 (1928).

TAIT A.C., HARPER J. et Mc CLATCHEY W.T.

Initial psychiatric illness in involuntional women, I. Clinical aspects, J. ment Sci., 103, 132 (1957).

TUCZEK K.

Die Kombination des manisch-depressiven und schizophrenen Erbkreises. Eine klinisch-erbbiologische Studie, Arch. Klaus. Stift. Vererb. Forsch., 8, 295 (1933).

WITTMAN P., SHELDON W.H. et KATZ C.J.

A study of the relationship between constitutional variations, and fundamental psychotic behavior reactions, J. nerv. ment. Dis., 108, 470 (1948).

.../...

II - DOXEPINE

ALIX B.

Etude en double aveugle de la Doxépine et d'un anxiolytique d'utilisation courante en thérapeutique cardiologique.
(Symposium sur la Doxépine : Paris 24 octobre 1969).

AYD Frank J.

A clinical evaluation of doxepin (Sinequan). (A new psychotherapeutic agent) Diseases Nervous System 30(6) : 396-401, juin 1969.

BELSASSO G., TAPIA H.L. et GRAJALES A.

Clinical investigation with doxepin, a new antidepressant.
Current therap. Res. 11(4) : 165-168.

BERGENER M.

Klinische Prüfung antidepressiv wirksamer Substanzen im Doppelblindversuch. Arzneimittel-Forsch. 18(2) : 245-249, février 1968.

BERGENER M. et BEHRENDT K.

Zur klinischen Prüfung von Doxepin, einer neuartigen antidepressiv wirksamen Substanz. Arzneimittel-Forsch. 16(12) : 1617-1620, décembre 1966. Borenstein - Dossier d'expertise clinique.

BOYSEN K.H.

Traitement des états dépressifs par la Doxépine. Wien. Med. Wochschr. 118 : 1095-1099, décembre 1968.

CAHEN R.

Etude pharmacologique de la II-diméthylaminopropylidène 6 H dibenz (b, e) oxépine. C.R. Soc. Biol. 162(7) : 1331-1335, 1968.

COLEMAN John

Severe emotional disturbance with physical illness. I. Doubledind study. Psychosomatics 10(3) Sect. 11 : 32-35, mai-juin 1969.

CLEMENT J. Yves

Traitement des états d'agitation éthylique par un psychotrope doué de propriétés sédative et thymoanaleptique, Thèse, Faculté de Médecine de Paris 1969.

.../...

CONSTANTINE J.W., SCHARBINE A., S. H. S.G., Mc SHANE W.K.
et BOOHER K.D.

Antispasmodic and vasodilator activities of doxepin.
J. New Drugs 4 : 249-257, septembre-octobre 1964.

CORNU F., ANGST J. et DICK P.

Prüfungsergebnisse mit Antidepressiva an den psychiatrischen
Universitätskliniken der Schweiz. Proc. Fourth World
Congress Psychiatry, Madrid, 1966, 2ème partie, pp. S18-S22

Council on Drugs - New names. J. Am. Med. Assoc. 189 : 226,
20 juillet 1964.

Current status of doxepin. Intern. Drug. Therap. Newsletter
3(5) : 17-19, mai 1968.

DUBOIS R.

Essai de la Doxépine dans le traitement du complexe anxiété-
dépression-somatisation en médecine interne : étude de
32 cas. (Prépublication). S.S.L.D.

DUNLOP Edwin

On anxiety and depression. Psychosomatics 10(3) Sect. 11 :
58-62, mai-juin 1969 (Discussion).

FIELDING John M., MOWBRAY R.M. et DAVIES Brian

Trial of an anti-anxiety compound-doxepin (Sinequan).
Psychopharmacologia 15 : 134-143, 1969.

GALLANT D.M., BISHOP M.P., GUERRERO-FIGUEROA R. et COLL.

Doxepin versus diazepam : a controlled evaluation in 100
chronic alcoholic patients. Psychosomatics 10(3) Sect. 11 :
37, mai-juin 1969 (résumé).

GALLANT D.M., BISHOP M.P., GUERRERO-FIGUEROA R., SELBY M. et
PHILLIPS R.

Doxepin versus diazepam : a controlled evaluation in 100
chronic alcoholic patients. J. Clin. Pharmacol. 9(1) : 57-65
janvier-février 1969.

GARCIA-TORRES Francisco

Experiencia preliminar del Doxepin (P-3693-A) en el trata-
miento de las depresiones. Actualidad Méd. 44(517) : 23-26
1968.

.../...

GARCIA-TORRES J.A. et de la REVILLA L.

Essai préliminaire de la doxépine en médecine interne.
(Prépublication).

GOLDSTEIN B.J. et PINOSKY D.G.

Clinical evaluation of Doxepin in anxious depressed out patients. Current Therap. Res. 11(4) : 169-177, avril 1969.

GOLDSTEIN B.J. et PINOSKY D.G.

Clinical evaluation of Doxepin in anxious depressed out patients. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 37-38, mai-juin 1969 (Résumé).

GOMEZ-MARTINEZ I.

Preliminary double-blind clinical trial with a new anti-depressive doxepin. Current Therap. Res. 10(3) : 116-118, mars 1968.

GRUPPER C.

Utilisation de la Doxépine en dermatologie (S.S.L.D.

HACKETT E., GOLD R.L., KLINE N.S. et WINICK L.

Controlled evaluation of psychotropic drugs in private psychiatric practice. Doxepin vs. amitriptyline (Elavil). Psychosomatics 8 : 162-165, mai-juin 1967.

HECKETT E. et KLINE N.S.

Antidepressant activity of doxepin and amitriptyline. A double-blind evaluation. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 21-24, mai-juin 1969.

HECHT Y

Etude en double aveugle de la Doxépine et d'un anxiolytique d'utilisation courante chez des malades de gastro-entérologie. (Prépublication). S.S.L.D.

HOBBS Donald C.

Distribution and metabolism of doxepin. Biochem. Pharmacol. 18(8) : 1941-1954, août 1969.

HOBBS Donald C.

Distribution and metabolism of doxepin in the rat and dog. Pharmacologist 10(2) : 154, autonome 1968.

.../...

HORN G.

The pharmacology of doxepin - a new antidepressant. Drugs Made in Germany 9 : 152, septembre 1966

JARNIOU A. et VEDRENNE S.

L'utilisation de la Doxépine en milieu gériatrique (S.S.L.D.)

JOHNSTONE E.E. et CLAGHORN J.L.

Doxepin vs. chlordiazepoxide. A controlled comparison in neurotic outpatients. Current Therap. Res. 10(10) : 514-519, octobre 1968.

JOHNSTONE E.E. et CALGHORN J.L.

Doxepin vs. chlordiazepoxide : a controlled comparison in neurotic outpatients. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 38, mai-juin 1969 (résumé).

KAMMERER T.H., ISRAEL L., MICHEL O., WEIL J. WSOKI V.

Etude comparative en double aveugle de la Doxépine et du Librium dans des cas de psycho-névrose avec anxiété chez des malades hospitalisés ou ambulatoires (Prépublication).

KASICH A.M.

A controlled trial of doxepin and diazepam in the treatment of anxiety accompanying gastro-intestinal disease. Brit. J. Clin. Practice 23(3) : 121-122, mars 1969.

KASICH Anthony M.

Clinical evaluation of doxepin and diazepam in patients with gastrointestinal disease and anxiety. A controlled double blind study and long-term evaluation. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 18-20, mai-juin 1969.

KHAZEN K. MISHKINSKY J., BEN-DAVID M. et SULMAN F.G.

Lectogenic effect of phenothiazine-like drugs. Arch. Intern. Pharmacodyn. 174(2) : 428-441, 1968.

KRAKOWSKI Adam J.

Activity study of doxepin. A new antidepressant Psychosomatics 9(2) : 89-95, mars-avril 1968.

KRAKOWSKI Adam J.

Biphasic drugs in the treatment of depression with anxiety. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 7-11, mai-juin 1969.

.../...

LACKNER M.

Les résultats d'une étude de la doxépine effectuée par des praticiens autrichiens (un rapport sur 100 cas traités)
S.S.L.D.

MARTICORENA A.G. et PESSACQ G.L.

Valoracion clinica de la doxepina. Nota preliminar. Orientacion Med. 17(807) : 418-419, 21 juin 1968.

Mc LAUGHLIN Blaine

Management of psychoneurotic anxiety and depression in outpatients. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 28-31, mai-juin 1969.

Mc SHANE W., CONSTANTINE J.W. et TRETTER J.R.

Antispasmodic and vasodilator activities of P-3693A (11-dimethylaminopropylidylidene) -6H-dibenz (b,e) oxepin hydrochloride. Federation Proc. 23(2) 1ère partie : 441, mars-avril 1964.

MERTENS J.

Etude clinique de la Doxépine chez des malades psycho-névrotiques ambulatoires. S.S.L.D.

MIVELAZ M.

La Doxépine en psychiatrie ambulatoire. S.S.L.D.

MOSER A.

La Doxépine en gériatrie. S.S.L.D.

MURATORIO A., MAGGINI C. et MURRI L.

Effetti del P-3693A sul sonno notturno di soggetti depressi. Neopsichiatria 33 : 179-197, 1967.

OATES J.A., FANN W.E. et CAVANAUGH J.H.

Effect of doxepin on the norepinephrine pump. A preliminary report. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 12-13, mai-juin 1969.

PEBAY-PEYROULA F., BISMUTH C. et AUTRET A.

Premier cas français d'intoxication aiguë par la Doxépine. Journal Européen de Toxicologie, 2 : 77-78, 1969.

PEYROUZET J.M.

Essai de la Doxépine sur 30 cas d'anxiété pathologique.
S.S.L.D.

.../...

PITTS Norman E.

The clinical evaluation of doxepin - a new psychotherapeutic agent. Psychosomatics 10(3) Section I : 164-171, mai-juin 1969.

PIZZETTI M.

Etude préliminaire sur l'emploi de la Doxépine en orthopédie et traumatologie. S.S.L.D.

POLDINGER W.J.

Concerning antidepressive psychotropic therapy in Europe. Psychosomatics 10(3) Section II : 36, mai-juin 1969 (résumé).

POLDINGER W.

Vergleichende klinische Erfahrungen mit neuen trizyklischen Psychopharmaka. Therap. Umsch. 23 : 373-375, septembre 1966.

POLDINGER W.

Zur methodik der Entwicklung und Prüfung neuer Antidepressiva. Nervenarzt 37(3) : 121-123, 1966.

POLDINGER W., ANGST J., CORNU F., DICK P. et HEIMANN H.

Therapeutische Erfahrungen an fünf Kliniken mit einem Dibenzoxepin-Derivat bei depressiven Zustandsbildern. Arzneimittel-Forsch. 16(5) : 650-653, mai 1966.

QUARTARARO P.

La Doxépine dans les états anxieux. Expériences dans le domaine gynécologique. S.S.L.D.

RAPADO A.

Essai clinique double aveugle de la Doxépine et d'un placebo dans une polyclinique de médecine interne. S.S.L.D.

RIBBENTROP A. et SCHAUMANN W.

Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einem Anti-depressivum mit zentral anticholinergem und sedierender Wirkung. Arzneimittel-Forsch. 15(8) : 863-868, août 1965.

RICKELS K. PERIOFF M. STEPANSKY W. DION H.S. et SAPRA R.K.

Doxepin and diazepam in general practice and hospital clinic neurotic patients : a collaborative controlled study. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 36, mai-juin 1969 (résumé).

.../...

SANGER Maury D.

Depression and allergic dermatologic disease. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 25-27, mai-juin 1969. (discussion).

SCHAUMANN W. et RIBBENTROP A.

Interferenz der Zentralen anticholinergen Wirkung bei der tierexperimentellen Prüfung potentieller Antidepressiva. Arzneimittel-Forsch. 16(5) : 646-649, mai 1966.

SIMEON J., SPERO M et FINK M.

Clinical and E.G studies of doxepin. An interim report. Psychosomatics 10(3) Sect. II : 14-17, mai-juin 1969.

STACH K. et BICKELHAUPT

Basically substituted derivatives of dibenzoxepin, dibenzothiopin and dibenzocyclo-octene. Monatsh. Chem. 93 : 896-904, 1962.

SUAREZ Jaimie Rodriguez

Experiencias iniciales con el doxepin en neurosis. Rev. Med. Cirugia 32(6) : 243-250, novembre 1968.

TRALDI S. et FRANCHIN E.

Clinical experiment with doxepin (P-3693A) in the treatment of depression. Folia Med. 58(3) : 123-130, mars 1969.

VERBEECK P.

Etude comparative doxépine-diazépam en médecine générale. S.S.L.D.

